

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Steffen Massberg

Der Omega-3-Index als
kardiovaskulärer Risikomarker -
Gibt es Korrelationen mit traditionellen und neueren
kardiovaskulären Risikomarkern?

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Oliver Hüttinger

aus

Landshut

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Clemens von Schacky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Berthold Koletzko
Prof. Dr. Eva Grill

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	1
1.1.1 Risikofaktoren	1
1.1.2 Früherkennung	2
1.1.3 Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf das Risiko	3
1.2 Omega-3-Fettsäuren	4
1.3 Omega-3-Index	7
1.3.1 Biochemische Grundlagen	7
1.3.2 Entwicklung	8
1.3.3 Medizinische Aussagekraft	8
2 Zielsetzung	11
3 Material und Methoden.....	12
3.1 Probandenauswahl.....	12
3.2 Augenhintergrunduntersuchung	12
3.2.1 Fokale oder generalisierte Veränderung der Blutgefäße	13
3.2.2 AV-Ratio	13
3.2.3 AV-Kreuzungszeichen (Gunn-Zeichen)	13

3.2.4	Atherosklerotische Plaques und Stenosen	13
3.3	Körperfettmessung	14
3.4	PROCAM-Score	14
3.5	Bestimmung der <i>Intima-media</i> -Dicke der <i>Arteria carotis</i>	14
3.6	Bestimmung des Omega-3-Index	14
3.7	Statistische Auswertung	15
4	Ergebnisse	16
4.1	Deskriptive Statistik	16
4.1.1	Altersverteilung	16
4.1.2	Körperfett	17
4.1.3	Omega-3-Index	19
4.1.4	PROCAM-Score	21
4.1.5	Mittlere Dicke der <i>Intima media</i>	24
4.1.6	Befunde aus der Funduskopie	26
4.2	Korrelation des Omega-3-Index mit quantitativ erfassten Risikofaktoren 30	
4.3	Korrelation des Omega-3-Index für qualitativ erfasste Risikofaktoren .	31
5	Diskussion	32
5.1	Studiendesign und Patientenselektion	33
5.2	Fehlende Korrelation des Omega-3-Index mit etablierten Risikomarkern 35	
5.2.1	Körperfett	35

5.2.2	<i>Intima-media-Dicke</i>	35
5.2.3	PROCAM-Score	36
5.2.4	Befunde aus der Funduskopie	37
5.3	Bedeutung von EPA und DHA	37
5.4	Bioverfügbarkeit von EPA und DHA in prospektiven Studien	39
5.5	Vorschläge für zukünftige Studien zum Omega-3-Index	40
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick	43
6	Literaturverzeichnis	45
7	Zusammenfassung	57
8	Danksagung	59
9	Lebenslauf	60
10	Eidesstattliche Versicherung.....	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA) und α -Linolensäure (ALA)	5
Abbildung 2: Assoziation der Fettsäuren in der Erythrozytenmembran mit der Mortalität bei Patienten der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study	6
Abbildung 3: Altersverteilung der Probandenkohorte	16
Abbildung 4: Altersstruktur der Probanden nach Geschlecht.	17

Abbildung 5: Körperfettanteil der Probanden unterschieden nach Geschlecht und Alter	18
Abbildung 6: Aufschlüsselung des Körperfettanteils gleichzeitig nach Geschlecht und Alter	19
Abbildung 7: Omega-3-Index der Probanden unterschieden nach Geschlecht und Alter	20
Abbildung 8: Aufschlüsselung des Omega-3-Index gleichzeitig nach Geschlecht und Alter	21
Abbildung 9: PROCAM-Score der Probanden unterschieden nach Geschlecht und Alter	22
Abbildung 10: Aufschlüsselung der PROCAM-Werte gleichzeitig nach Geschlecht und Alter	23
Abbildung 11: Mittlere Dicke der <i>Intima media</i> der Probanden unterschieden nach Geschlecht und Alter	24
Abbildung 12: Aufschlüsselung der <i>Intima-media</i> -Dicke gleichzeitig nach Geschlecht und Alter	25
Abbildung 13: Funduskopie	27
Abbildung 14: Häufigkeit der Veränderungen des Augenfundus	27
Abbildung 15: Häufigkeit der AV-Ratio	28
Abbildung 16: Aufschlüsselung der AV-Ratio nach Alter und Geschlecht	29
Abbildung 17: Zusammensetzung des PROCAM-Scores	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Nicht parametrische Korrelationen (Spearman Rangkorrelationskoeffizient) zwischen dem Omega-3-Index (n=413) und den quantifizierbaren Risikofaktoren	30
Tabelle 2:	Korrelation zwischen dem Omega-3-Index und den nicht quantifizierbaren Risikofaktoren als T-Test für unabhängige Stichproben	31

Abkürzungsverzeichnis

ALA	α -Linolensäure
AV	Arterien/Venen
BMI	Body Mass Index
C20	Kette mit 20 Kohlenstoffatomen
DHA	Docosahexaensäure
EPA	Eicosapentaensäure
EPC	European Prevention Center
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IL	Interleukin
IMD	Intima media-Dicke
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
NO	Stickstoffmonoxid
o.J.	ohne Jahr
PROCAM Study	Prospective Cardiovascular Münster
TNF	Tumornekrosefaktor
TPA	total plaque area

1 Einleitung

1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Koronare Herzkrankheiten (KHK) und Schlaganfall haben in Europa eine hohe Prävalenz und Inzidenz. Sie gehören zu den häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. Gemäß des *European Heart Networks* sind sie in Ländern der Europäischen Union (EU) jährlich für über zwei Millionen und damit mehr als 40 % der Todesfälle verantwortlich (Nichols *et al.* 2012). Zerebrovaskuläre Erkrankungen und ischämische Herzerkrankungen sind dabei neben der arteriellen Verschlusserkrankung sowie der Herzinsuffizienz führend (Nichols *et al.* 2012). In Deutschland sterben jährlich 353.000 Menschen an den Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Nichols *et al.* 2014) und 262.000 Menschen erleiden einen neu aufgetretenen oder wiederholten Schlaganfall (Kolominsky-Rabas *et al.* 1998; Kolominsky-Rabas 2008). Obwohl heute eine Reihe von guten medikamentösen und apparativen Therapiemöglichkeiten bestehen, sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor die häufigste Todesursache weltweit.

1.1.1 Risikofaktoren

Die klassischen Risikofaktoren sind Bluthochdruck, das Verhältnis von Low Density Lipoprotein (LDL) zu High Density Lipoprotein (HDL), Triglyceride, *Diabetes mellitus*, Rauchen, Alter und das Geschlecht. Zusammen mit einer positiven Familienanamnese lässt sich das Risiko einer Person berechnen, innerhalb der nächsten 10 Jahre einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt zu erleiden bzw. an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben (Assmann *et al.* 2002). Die PROCAM-Studie (**P**rospective **C**ardiovascular **M**ünster Studie) erfasst diese Risikofaktoren, um damit die Risikobestimmung und Früherkennung zu verbessern (Assmann und Schulte 1988). Der PROCAM-Score gilt für Frauen und Männer im Alter zwischen 20 und 75 Jahren und basiert auf den Daten von etwa 50.000 Angestellten von Behörden und großen Unternehmen aus dem Großraum Münster.

Neben diesen klassischen Risikofaktoren gilt Adipositas als unabhängiger Risikofaktor für Herz- und Gefäßerkrankungen. Die Framingham-Herz-Studie, eine Langzeitstudie mit mehr als 5.000 Teilnehmern, zeigte, dass mit einer

Erhöhung des Körpergewichts die Wahrscheinlichkeit einer KHK um ca. 20 % ansteigt (Wilson *et al.* 2002). Übergewicht führt zu arterieller Hypertonie, die wiederum ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Atherosklerose und KHK ist (Burton *et al.* 1985).

Um diesen Erkrankungen vorbeugen zu können, sind Strategien zur Risikostratifikation von großer Bedeutung. Während sich viele der Faktoren wie Gewicht oder Rauchen beeinflussen lassen, müssen Alter, die positive Familienanamnese und das männliche Geschlecht als gegeben hingenommen werden

(Nichols *et al.* 2012). So können die Risikofaktoren bezüglich ihrer Modifikation und Beeinflussbarkeit entsprechend in vier Klassen eingeteilt werden (Schneider 2011):

- Klasse 1: Risikofaktoren, deren therapeutische Beeinflussung zu einer prognostischen Verbesserung führt oder die für die epidemiologischen Untersuchungen wiederholt einen kausalen Zusammenhang gezeigt haben, wie a) Nikotinkonsum, b) arterielle Hypertonie und c) Hypercholesterinämie/LDL-Erhöhung.
- Klasse 2: Risikofaktoren, deren Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt, wie a) Diabetes mellitus, b) pathologische Glukosetoleranz, c) erniedrigtes HDL, d) körperliche Inaktivität, e) Adipositas und f) linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie.
- Klasse 3: Risikofaktoren, deren Modifikation möglich ist, für die jedoch kein prognoseverbessernder Effekt dokumentiert ist, wie a) Hyperglyceridämie, b) Alkoholabstinenz oder geringer Alkoholkonsum, c) Homocystein, d) C-reaktives Protein, e) Depression und f) Lipoprotein alpha.
- Klasse 4: Risikofaktoren, die entweder nicht beeinflussbar sind wie Alter und Geschlecht oder deren Behandlung schädlich ist, darunter fällt vor allem die postmenopausale Hormonsubstitution.

1.1.2 Früherkennung

Wie bei allen chronischen Erkrankungen ist es auch bei der KHK wichtig, im Anfangsstadium die beeinflussbaren Risikofaktoren zu eliminieren. Daher ist ein einfaches und schonendes Verfahren der Früherkennung von großer Bedeutung.

Die Augenhintergrundmessung ist eine Möglichkeit, die Auswirkungen einer systemischen Erkrankung der Blutgefäße zu identifizieren. So konnte gezeigt werden, dass bei Hochdruckpatienten die Versteifung der Aorta mit retinalen Veränderungen einhergehen kann (Katsi *et al.* 2012). In anderen Studien konnte ein bis zu vierfach erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Patienten mit retinaler Mikroangiopathie nachgewiesen werden (Wong 2001; Notis *et al.* 1995).

Ein weiteres Verfahren, die subklinische Atherosklerose zu erfassen und damit Risikopatienten zu identifizieren, ist die Messung der *Intima-media*-Dicke der *Arteria carotis interna* mit Ultraschall. Dieses Verfahren ist preiswert, nicht invasiv, strahlenfrei und somit bereits ein fester Bestandteil von Risikotabellen und Guidelines. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sie nicht nur mit dem zukünftigen Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen korreliert, sondern auch, dass eine Reduktion der *Intima-media*-Dicke der *Arteria carotis* mit einem Rückgang von kardiovaskulären Ereignissen zusammenhängt (Nair *et al.* 2012).

Noch besser als die Früherkennung und Behandlung ist jedoch, wenn überhaupt keine Veränderungen festgestellt werden können und der Patient ein nur geringes Risiko hat, eine KHK oder einen Schlaganfall zu erleiden. Aussichtsreiche Kandidaten für eine protektive Wirkung sind die Omega-3-Fettsäuren.

1.1.3 Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf das Risiko

Seit den Sechzigerjahren des letzten Jahrhunderts ist bekannt, dass die Inuit auf Grönland an deutlich weniger Herzkrankheiten leiden als Westeuropäer und Amerikaner, obwohl sie kaum Obst und Gemüse verzehren. Blutuntersuchungen zeigten, dass es langsamer gerinnt und sehr viele Omega-3-Fettsäuren enthält (Bang *et al.* 1971; Dyerberg *et al.* 1978; Bangt *et al.* 1980). Bereits in den 1980er-Jahren wurde durch Fütterungs- und Ernährungsstudien bestätigt, dass sich die Blutwerte der Serumlipide, Lipoproteine, Triglyceride und des Cholesterins durch die Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren änderten (Herold und Kinsella 1986). Basierend auf diesen Resultaten konnte bestätigt werden, dass regelmäßiger Verzehr von Fischöl innerhalb von einigen Wochen das kardiovaskuläre Risiko verringert. Dabei überwiegen die anti-arhythmischen Effekte, was wiederum die Gefahr des plötzlichen Herztodes senkt (Mozaffarian und Rimm 2006). Die Konzentration der Serum-Triglyceride sank dabei um bis zu 30 % (Harris 1997).

In einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien konnte eine Senkung des systolischen Blutdrucks um bis zu 3,5 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um bis zu 2,4 mmHg gezeigt werden, wobei die Höhe der Blutdrucksenkung nicht dosisabhängig war (Geleijnse *et al.* 2002). Ursache für die Blutdrucksenkung ist vermutlich die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), das den systemisch vaskulären Widerstand verringert (Omura *et al.* 2001). Durch die Zufuhr von Fischöl kann auch die Herzfrequenz verlangsamt und die Herzfrequenzvariabilität verbessert werden (Mozaffarian *et al.* 2005; James *et al.* 2000).

In tierexperimentellen Untersuchungen reduzieren Omega-3-Fettsäuren den pulmonal-vaskulären Widerstand und die pulmonale Ödembildung (Grimminger *et al.* 1997). Zudem können sie den Blutfluss in Dünndarm, Dickdarm und der Leber steigern, die Lactat-Clearance verbessern und die Translokation vermindern (Kelbel *et al.* 1999; Pscheidl *et al.* 1992; Pscheidl *et al.* 2000). Des Weiteren wurden auch günstige Effekte auf die Ischämie-Reperfusionsschäden in der Niere und die hepatische Mikrozirkulation gefunden (Lehr *et al.* 1991; Jones *et al.* 1998). In anderen klinischen Studien wurde gezeigt, dass der Zusatz von Omega-3-Fettsäuren zu einer Hochregulation der Human Leucocyte Antigen DR Isotyp-Expression (HLA-DR) und einer Reduktion der Interleukin-6-Produktion (IL-6) und des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α) führt und so die Immunkompetenz verbessert werden kann (Weiss *et al.* 2002).

1.2 Omega-3-Fettsäuren

Langkettige (C20 und mehr) mehrfach ungesättigte Fettsäuren können vom menschlichen Körper nicht selbst synthetisiert werden. Zu ihrer Neusynthese sind neben Fettsäuren mit mehr als 20 Kohlenstoffatomen spezielle Methylendedesaturasen erforderlich. Diese kommen lediglich bei photosynthetisch aktiven Salz- und Süßwasseralgen, heterotrophen Protisten und Bakterien vor (de Carvalho und Caramujo 2018). Pflanzen synthetisieren dagegen nur bis zu einer Kettenlänge von 18 Kohlenstoffatomen.

Die bekanntesten Vertreter der Omega-3-Fettsäuren sind Eicosapentaensäure (EPA, C20), Docosahexaensäure (DHA, C22) sowie die α -Linolensäure (ALA, C18) (Abbildung 1). Die Bezeichnung „Omega-3“ begründet sich durch die Position der letzten Kohlenstoffdoppelbindung am dritten C-Atom vor dem letzten

(Omega) C-Atom. Das Omega-C-Atom liegt am weitesten von der säurekennzeichnenden Carboxylgruppe entfernt (Belitz *et al.* 2008).

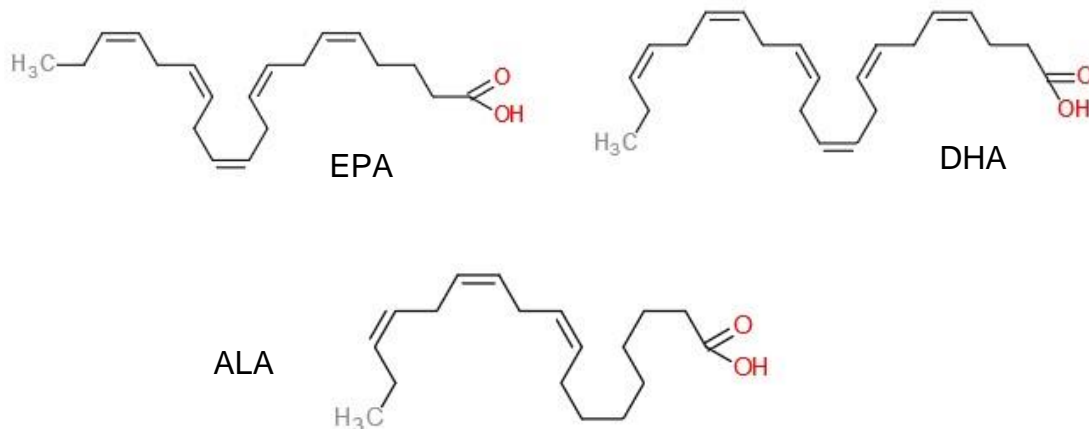


Abbildung 1: Struktur von Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA) und α -Linolensäure (ALA)

Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind essenziell, um unter anderem die Fluidität der Lipiddoppelschicht der Zellmembran aufrechtzuerhalten. Omega-3-Fettsäuren wie EPA oder DHA können vom Körper selbst nur in begrenztem Maß aus der pflanzlichen ALA hergestellt werden. Daher gilt zwar nur ALA als essenziell, eine ausreichende Supplementierung mit EPA und DHA ist aber notwendig. Der Tagesbedarf wird von Gesundheits- und Ernährungsgesellschaften (z. B. Deutsche Gesellschaft für Ernährung) mit 100 bis 600 mg beziffert. Bevor sie als Fettsäuren identifiziert wurden, wurden sie als Vitamin F bezeichnet (Burr *et al.* 1930).

Die dreifach ungesättigte α -Linolensäure (ALA; Abbildung 1) kann der Körper aus pflanzlichen Quellen wie Leinöl (bis 71 %) oder Chia-Öl (60 %) aufnehmen und diese dann zu einem geringen Teil in EPA und DHA umwandeln (Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaften o. J.). EPA und DHA kommen in fettreichen Fischen wie Lachsen, Sardellen und Sardinen sowie Aalen und Karpfen vor. ALA und DHA werden durch Muttermilch weitergegeben, vorausgesetzt die Versorgung der Mutter damit ist ausreichend (Guesnet und Alessandri 2011).

Die Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA werden im Gastrointestinaltrakt resorbiert und als Triglyceride sowie in Chylomikronen zur Leber transportiert. Aus der Leber werden sie in den Blutkreislauf zu einem großen Anteil als

Triglyceride in Lipoproteinen wie LDL- und HDL-Cholesterin und als Phospholipide freigesetzt. Ein kleinerer Anteil zirkuliert als freie Fettsäuren und ist weitgehend an Albumin gebunden.

EPA und DHA werden von den Phospholipiden der Zellmembranen des gesamten Körpers aufgenommen, besonders im Gehirn und Herz. Sie werden auch als Triglyceride im Fettgewebe gespeichert. Der Verzehr von Fischöl erhöht innerhalb von Tagen den Gehalt an EPA und DHA in den Plasmalipiden und Phospholipiden der Zellmembranen mit einer maximalen Aufnahme nach etwa zwei Wochen (Masson *et al.* 2007). Nach Beendigung der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren verschwinden sie innerhalb von ein bis drei Tagen aus den Plasmalipiden, während sie über Monate in den Zellmembranen verweilen können (Masson *et al.* 2007).

Ein hoher Anteil von EPA und DHA in der Membran der Blutzellen, vor allem der Erythrozyten erhöht deren Flexibilität. Dadurch wird deren Durchtritt durch Kapillaren erleichtert, was zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung und zu einem positiven Effekt auf den Blutdruck führt (Weijers 2012). In Studien konnte gezeigt werden, dass der Gehalt der Erythrozytenmembran an Omega-3-Fettsäuren mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Abbildung 2). Dabei ist die Todesursache aber unerheblich, es kann sich dabei um kardiovaskuläre Ereignisse, aber auch neuronale Probleme oder ein kanzerogenes Krankheitsgeschehen handeln.

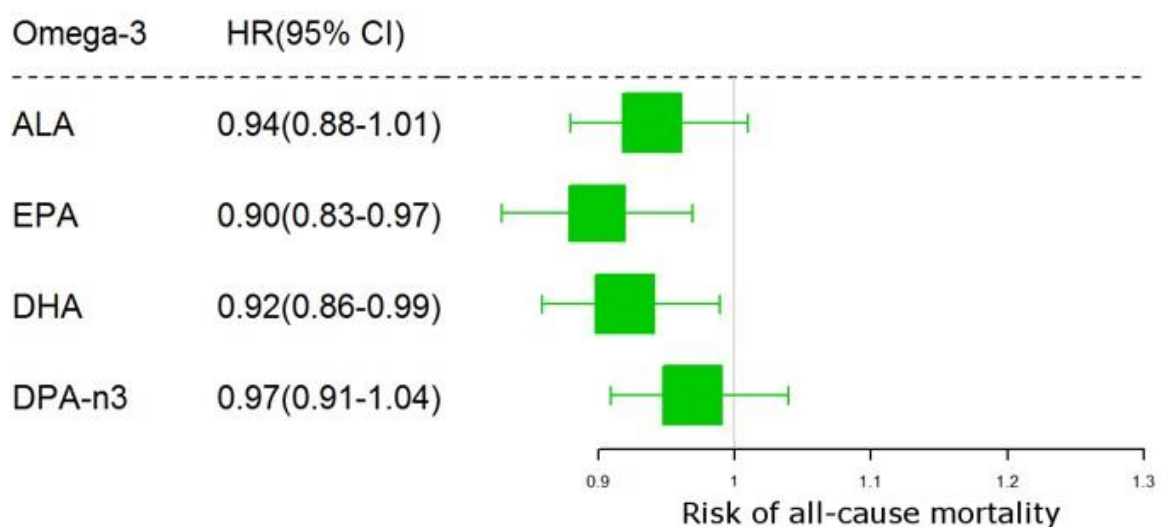


Abbildung 2: Assoziation der Fettsäuren in der Erythrozytenmembran mit der Mortalität bei Patienten der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study

1.3 Omega-3-Index

Die Studien zur Auswirkung der Omega-3-Fettsäureaufnahme führten zur Entwicklung des Omega-3-Index (Harris und von Schacky 2004). Damit sollte den Ärzten eine Messgröße an die Hand gegeben werden, um eine Risikoabschätzung der Ernährung eines Patienten mit ungesättigten Fettsäuren zu quantifizieren.

1.3.1 Biochemische Grundlagen

Der Omega-3-Index ist der prozentuale Anteil von EPA und DHA an den Gesamtfettsäuren. Die Messung erfolgt aus den Membranen der Erythrozyten. Die Konzentration im Blutplasma stellt lediglich eine Momentaufnahme dar, während der Wert aus den Membranen der Erythrozyten einen Langzeitwert erbringt. Für die Verwendung der Erythrozyten zur Bestimmung des Omega-3-Indexes spricht auch, dass die Zusammensetzung der Fettsäuren in den Erythrozyten eine geringe biologische Variabilität aufweist.

Erythrozytenmembranen bestehen fast ausschließlich aus Phospholipiden und besitzen kaum integrale Membranproteine. Daher hat die Fettsäurezusammensetzung dieser Zellen eine hohe präanalytische Stabilität und ist zudem mit der Zusammensetzung in den Herzzellen vergleichbar (Harris *et al.* 2004).

Die Fettsäurezusammensetzung in den Erythrozytenmembranen reagiert nicht auf kurzfristige Änderungen im Plasmaspiegel. Weder eine Mahlzeit, auch wenn sie reich an EPA und DHA ist, noch schwere kardiale Ereignisse verändern damit den HS-Omega-3-Index (Harris *et al.* 2013c; Shearer und Newman 2008).

Obwohl die langfristige Einnahme von EPA und DHA, z. B. in Form von Nahrungsergänzungsmitteln, der Hauptprädiktor des HS-Omega-3-Index ist, erklärt eine langfristige Einnahme nur 12–25 % seiner Variabilität (Aarsetoey *et al.* 2008; Harris *et al.* 2012). Weiterhin besteht eine Erbkomponente von 24 %. Einige andere Faktoren korrelierten positiv (+) oder negativ (-), wie Alter (+), Körpermassenindex (-), sozioökonomischer Status (+), Rauchen (-) (Cohen *et al.* 2008; Block *et al.* 2008). Weitere Faktoren, welche die Höhe des HS-Omega-

3Index bestimmen, sind vermutlich vorhanden, aber bislang noch nicht benennbar. Daher ist es auch nicht möglich, den HS-Omega-3-Index bei einer Person als Reaktion auf eine bestimmte Dosis EPA und DHA (z. B. in der Nahrung) vorherzusagen (Harris *et al.* 2012).

Im Idealfall liegt der Wert zwischen 8 und 11 %. Ein Wert unter 4 % ist eindeutig zu niedrig und bedeutet ein erhöhtes gesundheitliches Risiko (von Schacky 2009).

1.3.2 Entwicklung

Im Jahr 2004 wurden EPA und DHA in Erythrozytenfettsäuren als Omega-3Index definiert und als Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod vorgeschlagen. Integraler Bestandteil der Definition war ein spezifisches und standardisiertes Analyseverfahren, welches dem routinemäßig im Bereich der klinischen Chemie implementierten Qualitätsmanagement entspricht (Harris und von Schacky 2004). Bei der Fettsäureanalyse hat die verwendete Methode einen großen Einfluss auf die Ergebnisse. Zur Etablierung und Validierung des Omega-3-Indexes wurden die Proben verschiedenen Laboratorien geschickt. Die Ergebnisse unterschieden sich zwischen den Laboren um den Faktor 3,5 (Harris *et al.* 2013b).

Dies machte es unmöglich, Ergebnisse zwischen Laboratorien zu vergleichen.

Daher etablierten Harris und von Schacky den nach ihnen benannten *HSOmega-3-Index®*. Zertifizierte Labors verwenden dabei eine standardisierte Methodik und werden regelmäßig überprüft. Bisher ist der HS-Omega-3-Index das einzige analytische Verfahren zur Bestimmung des Fettsäureverhältnisses, das in mehreren Laboratorien angewendet wird. Dieses standardisierte Analyseverfahren ist eine Voraussetzung, um die Datenbank zu erstellen, die notwendig ist, um einen Laborparameter aus der Forschung in die klinische Routine zu transferieren.

1.3.3 Medizinische Aussagekraft

Darüber hinaus ist die Standardisierung des analytischen Verfahrens das erste wichtige Kriterium für die Etablierung eines neuen Biomarkers für das kardiovaskuläre Risiko, der von der *American Heart Association* und der *US*

Preventive Services Task Force aufgestellt wurde (Hlatky *et al.* 2009; Helfand *et al.* 2009).

Diese Evidenz wird durch Messungen von EPA und DHA in anderen Fettsäurekompartimenten gestützt (Harris *et al.* 2007b; Superko *et al.* 2013). Im Rahmen der Studien „Heart and Soul“ und „Triumph“ wurde untersucht, ob die Bestimmung des HS-Omega-3-Index mit einem konventionellen Scoring-System, wie die Framingham- oder GRACE-Scores zur Vorhersage, zu den bei der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos gewonnenen Informationen zu fatalen Ereignissen beiträgt. Der HS-Omega-3-Index lieferte zusätzliche Informationen, wie größere Bereiche unter den Kurven in verschiedenen c-Statistiken für tödliche und nicht tödliche Ereignisse zeigen (Shearer *et al.* 2009).

Darüber hinaus hat es der HS-Omega-3-Index möglich gemacht, Personen von mittleren kardiovaskulären Risiken in die entsprechenden Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Gruppen umzuordnen als drittes Kriterium für die Etablierung eines neuen Biomarkers für kardiovaskuläres Risiko (Hlatky *et al.* 2009; Helfand *et al.* 2009).

Die Erhöhung des HS-Omega-3-Index durch erhöhte Aufnahme von EPA + DHA in randomisierten kontrollierten Studien verbesserte eine Reihe von Surrogatparametern für das kardiovaskuläre Risiko: Die Herzfrequenz wurde reduziert, die Herzfrequenzvariabilität erhöht, der Blutdruck, die Thrombozytenreaktivität und die Triglyceride wurden reduziert, große schwimmfähige LDL-Partikel erhöht und kleine, dichte LDL-Partikel reduziert, große schwimmende HDL-2 erhöht, Lipoproteine sehr geringer Dichte (VLDL 1 und VLDL 2) wurden reduziert, proinflammatorische Zytokine (z. B. TNF alpha, IL-1 β , IL-6, -8, -10 und Monozyten-Chemoattraktant-Protein-1) wurden reduziert und entzündungshemmende Oxylipine erhöht (Carney *et al.* 2010; Schuchardt *et al.* 2011; Maki *et al.* 2011; An *et al.* 2012; Keenan *et al.* 2012).

In einer zweijährigen, randomisierten, doppelblinden, angiografischen Interventionsstudie reduzierte der erhöhte Erythrozyten-EPA und DHA-Wert die Progression und erhöhte Rückbildung von Koronarläsionen (Zwischenparameter) (von Schacky *et al.* 1999). Insgesamt verbesserte der HS-Omega-3-Index Surrogat- und Intermediate-Parameter für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine

große Interventionsstudie mit klinischen Endpunkten basierend auf dem HS-Omega-3-Index ist noch durchzuführen. Daher ist das vierte Kriterium, der Nachweis der therapeutischen Konsequenz der Bestimmung des HS-Omega-3-Index, nur teilweise erfüllt (Hlatky *et al.* 2009; Helfand *et al.* 2009).

Zusammenfassend sagt der HS-Omega-3-Index Risiken voraus, erscheint weitgehend unabhängig von konventionellen Risikofaktoren, ergänzt die durch das konventionelle Risiko-Scoring erhaltenen Informationen und erfüllt damit das zweite Kriterium für die Etablierung eines neuen Biomarkers für das kardiovaskuläre Risiko der American Heart Association und der US Preventive Services Task Force (Hlatky *et al.* 2009; Helfand *et al.* 2009).

Obwohl frühere Studien ausreichend hohe Werte dieses Index mit einer positiven Wirkung insbesondere auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen korrelierten (Harris *et al.* 2007a; Harris *et al.* 2008; von Schacky und Harris 2007a; von Schacky und Harris 2007b; von Schacky 2009), wurde dieser Effekt in neueren Arbeiten nicht mehr bestätigt (Bosch *et al.* 2012, Galan *et al.* 2010, Rauch *et al.* 2010, Roncaglioni *et al.* 2013).

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Zusammenhang des HS-Omega-3-Index mit traditionellen und neueren Risikomarkern für kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen. Wenn sich ein solcher Zusammenhang nachweisen ließe, könnte sich die Präventionsmedizin diesen zunutze machen und z. B. in Risikotabellen integrieren, um somit Risikopatienten zukünftig besser identifizieren zu können. Ein niedriger Omega-3-Index gilt bereits seit einiger Zeit als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen. Würde sich einer dieser Zusammenhänge nun bestätigen, würde dies den Omega-3-Index als Risikomarker etablieren.

Um den möglichen Zusammenhang zwischen dem Omega-3-Index und den jeweiligen Risikomarkern bzw. -faktoren nachzuweisen, wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Der Omega-3-Index korreliert invers mit den Gefäßveränderungen des Augenhintergrundes, d. h. je höher der Omega-3-Index ist, desto weniger pathologische Veränderungen der Blutgefäße im Augenhintergrund gibt es.
2. Der Omega-3-Index korreliert invers mit dem gemessenen Körperfett, d. h. je höher der Omega-3-Index ist, desto niedriger ist der Körperfettanteil.
3. Der Omega-3-Index korreliert invers mit dem PROCAM-Score, d. h. je höher der Omega-3-Index ist, desto niedriger fällt der PROCAM-Score aus.
4. Der Omega-3-Index korreliert invers mit der *Intima-media*-Dicke der *Arteria carotis*, d. h. je höher der Omega-3-Index ist, desto dünner ist die *Intima media* der *Arteria carotis*.

3 Material und Methoden

3.1 Probandenauswahl

Für die Untersuchung im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit wurden die Daten von 335 männlichen und 94 weiblichen Personen anonymisiert erfasst. Diese hatten sich einer Routineuntersuchung bzw. einem Gesundheits-Check-up im

European Prevention Center (EPC) in Düsseldorf (Chefarzt Professor Dr. med. Uwe Nixdorff) im Zeitraum vom 24.08.2008 bis 06.02.2014 unterzogen. Die Daten wurden für die hier vorgelegte Studie anonymisiert erfasst und ausgewertet.

Es wurden neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung und allen in solchen Untersuchungen gängigen Routineparametern zusätzlich eine Augenhintergrundspiegelung, eine Körperfettmessung und eine Messung der *Intimamedia*-Dicke der *Arteria carotis interna* durchgeführt sowie der PROCAM-Index erfasst. Weiterhin wurde im Rahmen der Blutuntersuchung der Omega-3-Index bestimmt. Die Probanden wurden dabei nicht vorselektiert.

Die Probanden wurden um ihr Einverständnis zur Verwertung ihrer Daten in anonymisierter Form gebeten. Laut Schreiben der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vom 28.03.2013 benötigt eine Auswertung von irreversibel anonymisierten Daten, die in der klinischen Routine gewonnen wurden, keine Zustimmung durch eine Ethikkommission (UE-Nr. 070-13, 28.3.2013).

3.2 Augenhintergrunduntersuchung

Die retinalen Blutgefäße bieten eine nichtinvasive Möglichkeit, Durchblutungsstörungen des Körpers feststellen zu können, die mit kardiovaskulären Erkrankungen einhergehen. Eine Verbindung zwischen Veränderungen der retinalen Blutgefäße und einer Hypertonie ist seit langem bekannt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Verengung der Arteriolen die Inzidenz eines *Diabetes mellitus*, koronarer Herzkrankheiten und Schlaganfall vorhersagt. Daher wird angenommen, dass diese Veränderungen der Durchblutung der Retina ein kritisches Zeichen bereits im Anfangsstadium der entsprechenden Erkrankungen sind. Eine semiautomatische Analyse der retinalen Vaskulatur wird derzeit als wichtige Methode zur Abschätzung des Risikos für hypertensionsassoziierte Erkrankungen gesehen (Vásquez Dorrego *et al.* 2016).

Da die Befundung einer Retinaaufnahme sehr stark vom Operator abhängig ist, können verlässliche Aussagen nur bei einer halbautomatischen oder automatischen Auswertung der Abbildungen gewonnen werden (Zapata *et al.* 2017). Daher wurden die entsprechenden Bilddateien, die im Rahmen der hier

vorgelegten Studie generiert wurden, zur Auswertung telemedizinisch an *TalkingEyes&More* in Erlangen gesandt. Es wurden beide Augen in die Auswertung eingeschlossen. Dort wurden retinale Veränderungen dokumentiert und die Befunde an das EPC übermittelt. Zur Erstellung der digitalen Bilddaten wurde eine KOWA-Kamera verwendet.

3.2.1 Fokale oder generalisierte Veränderung der Blutgefäße

Weiterhin wurde beurteilt, ob eine eventuelle Veränderung der Blutgefäße in der Retina lokal begrenzt ist, oder die gesamte Retina betrifft.

3.2.2 AV-Ratio

AV-Ratio bezeichnet das Verhältnis von Arteriolen zu Venen im Augenhintergrund. Dieses Verhältnis ist signifikant mit dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem *Body Mass Index* (BMI) assoziiert (Schuster *et al.* 2015). Der Wert liegt idealerweise bei 1,00 (100 %). Je geringer dieses Verhältnis ausfällt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer atherosklerotischen Gefäßverengung.

3.2.3 AV-Kreuzungszeichen (Gunn-Zeichen)

Veränderungen an den Kreuzungen zwischen Arteriolen und Venen treten nach einer bereits länger bestehenden Hypertonie auf. Dabei handelt es sich um Verhärtung der Arteriolen, die auf Ablagerungen zurückzuführen sind. Dies führt bei kreuzenden Venen zu einer Kompression, die als sanduhrförmige Struktur erkennbar ist (Wigdahl *et al.* 2015).

3.2.4 Atherosklerotische Plaques und Stenosen

Das Vorhandensein atherosklerotischer Plaques und Stenosen kann durch die Autofluoreszenz des abgelagerten Materials festgestellt werden (Bacquet *et al.* 2017).

3.3 Körperfettmessung

Die Körperfettmessung erfolgte mithilfe des Akern-Systems (SMT, Würzburg). Damit ist eine Bestimmung der Zusammensetzung des Körpers aus Körperzellmasse, Muskelmasse und Fettmasse möglich.

3.4 PROCAM-Score

Der PROCAM-Score jedes einzelnen Patienten wurde entsprechend der Leitlinie „Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen“ der Kommission für Klinische Kardiologie erhoben. Diese wurde vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. im September 2007 herausgegeben (siehe auch Borggrefe *et al.* 2007). Ab einem Punktwert von 20 gilt das Herzinfarkttrisiko für die kommenden 10 Jahre als um mindestens 1 % erhöht.

3.5 Bestimmung der *Intima-media*-Dicke der *Arteria carotis*

Die Messung der *Intima-media*-Dicke erfolgte nach Standardverfahren nach Erbel *et al.* (2008) mithilfe hochauflösender Sonografie. Dabei wurde die *Arteria carotis communis* (Halsschlagader) dargestellt und die *Intima-media*-Dicke (IMD) gemessen. Anhand dieser Untersuchungsmethode können Gefäßwandveränderungen wie Plaques (Ablagerungen) ab 1,0 mm Dicke erfasst werden. Das Verfahren wird bei Verdacht auf Atherosklerose und Arterienverkalkung eingesetzt. Ein frühes Zeichen einer subklinischen Atherosklerose ist eine Zunahme der Wanddicke (als erhöhte *Intima-media*-Dicke), insbesondere, wenn die 75er-Perzentile ($> 0,9$ mm) als statistisches Maß überschritten wird (Plogmeier 2006).

3.6 Bestimmung des Omega-3-Index

Die Fettsäurezusammensetzung der Erythrozyten wurde nach der von Harris und von Schacky (2004) beschriebenen HS-Omega-3-Index[®]-Methode bestimmt (Harris und von Schacky, 2004). Fettsäuremethylester wurden durch Umesterung der Säuren aus den Erythrozyten gewonnen und mithilfe der Gaschromatographie analysiert. Für dieses Verfahren wurde der Gaschromatograph GC2010 (Shimadzu, Duisburg, Deutschland) verwendet, der mit einer SP2560 100m-Säule (Supelco, Bellefonte, PA, USA) ausgestattet war. Wasserstoff diente als Trägergas.

Diese Fettsäuren konnten durch den Vergleich mit einer für Erythrozyten charakteristischen Standardfettsäurezusammensetzung identifiziert werden. Das

Ergebnis des Omega-3-Index ergibt sich aus der Summe an EPA und DHA als prozentualer Anteil an der gemessenen Gesamtfettsäurezusammensetzung nach Korrektur mit dem *response-factor*. Der Variationskoeffizient für EPA plus DHA betrug 5 %. Das Analyseverfahren wurde nach DIN ISO 15189 in der Qualität kontrolliert (Bittner 2010).

3.7 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit IBM-SPSS Statistics (Version 22). Für die statistische Bestätigung der ähnlichen Altersverteilung der männlichen und weiblichen Probandenkohorten wurde Student's t-Test für unabhängige Gruppen angewendet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Die graphische Darstellung erfolgte in Form eines Box-Whiskers-Plots, wobei die Whiskers als das 1,5-Fache des Interquartilenabstands definiert wurden.

Die Ausreißer wurden mit der Nummer des Probanden markiert.

4 Ergebnisse

Für die Untersuchung, ob der Omega-3-Index mit den bekannten Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen korreliert, wurden die Daten von 429 Personen herangezogen. Diese hatten sich im Zeitraum zwischen August 2008 und Februar 2014 einer allgemeinen Routineuntersuchung unterzogen. Für die Aufnahme in die Studie wurden keine Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien definiert.

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Altersverteilung

Die Probandenkohorte bestand aus 94 Frauen (21,9 %) und 335 Männern (78,1 %). Das Durchschnittsalter lag bei 49,22 Jahren ($\pm 10,30$). Der jüngste Proband war zum Zeitpunkt der Untersuchung 20 Jahre alt, der älteste 89 Jahre. Die Altersverteilung ist in Abbildung 3 dargestellt.

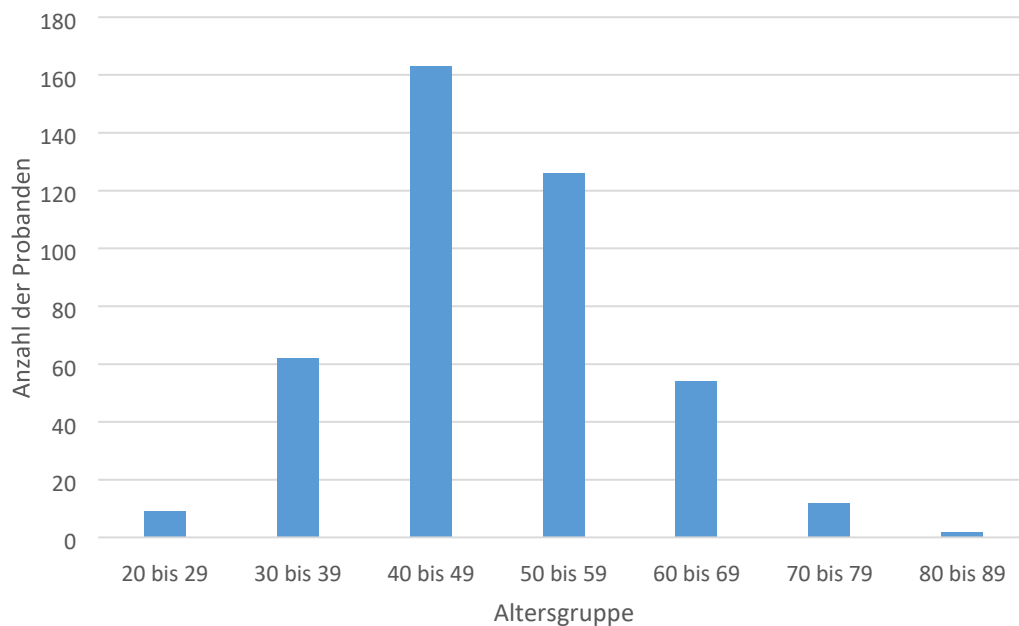


Abbildung 3: Altersverteilung der Probandenkohorte

N = 428, von einem Probanden fehlte die Altersangabe. Abszisse: Altersgruppe der Probanden in 10-Jahreskohorten, Ordinate: Anzahl der Probanden.

Die Altersklasse der unter 30-jährigen Männer und Frauen war mit lediglich 2,1 % vertreten, während die Altersklasse der über 50-Jährigen mit 45,3 % vertreten war. Die Altersstruktur getrennt nach Geschlechtern ist in Abbildung 4 dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 48,36 Jahren ($\pm 13,19$ Jahre), das der Männer bei 49,46 Jahren ($\pm 9,33$ Jahre). Die Altersverteilung zwischen männlichen und weiblichen Probanden war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,498$; t-Test für unabhängige Stichproben).

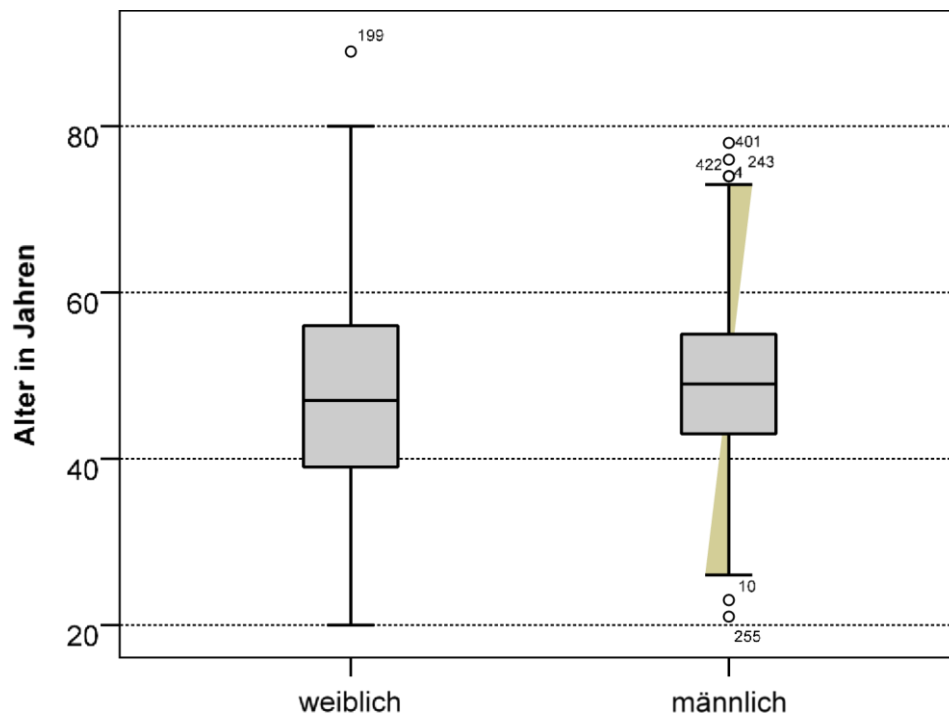


Abbildung 4: Altersstruktur der Probanden nach Geschlecht.

N = 428, von einem Probanden fehlte die Altersangabe. Einzelwerte sind mit Nummer des Probanden beschriftet.

4.1.2 Körperfett

Daten zum Körperfettanteil konnten von 420 Probanden in die Auswertung mit aufgenommen werden. Von 9 Probanden (2 ♀, 7 ♂) lagen keine Daten vor. Der mittlere Körperfettanteil aller Probanden lag bei 25,059 % ($\pm 8,129$). Allerdings waren hier erhebliche Unterschiede sowohl zwischen den beiden Geschlechtern als auch zwischen den einzelnen Altersgruppen festzustellen (Abbildung 5, Abbildung 6). Wie zu erwarten, lag der Körperfettanteil der weiblichen Probanden mit im Mittel 31,737 % ($\pm 8,251$) um 8 Prozentpunkte höher als der der männlichen Probanden mit 23,186 % ($\pm 7,048$). Andererseits war die Streuung der Werte der männlichen Probanden größer als der weiblichen. Die Entwicklung des Körperfettanteils zeigt weiterhin eine Tendenz zu Erhöhung mit zunehmendem Alter, und lediglich die Alterskohorte zwischen 70 und 79 Jahren scheint diesem Trend nicht zu folgen (Abbildung 5 unten).

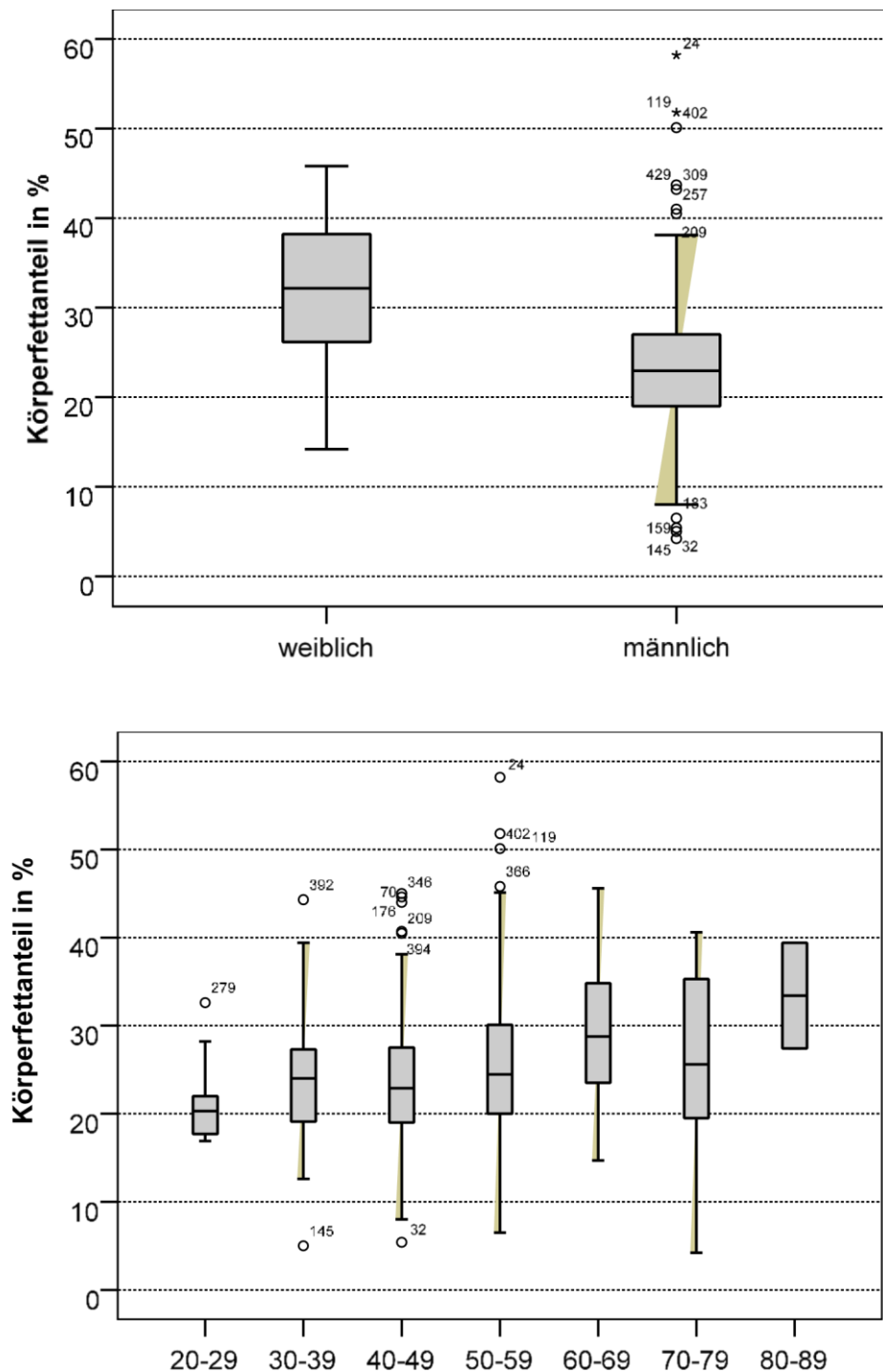


Abbildung 5: Körperfettanteil der Probanden unterschieden nach Geschlecht und Alter

Oben: Einteilung nach Geschlecht, unten: Einteilung nach Alter Abszisse: Altersgruppierung in 10-Jahres-Kohorten. N=420, von 9 Probanden fehlte die Körperfettmessung. Extremwerte sind mit der Nummer des Probanden beschriftet.

Die Aufschlüsselung des Körperfettanteils nach Geschlecht und Alter ist in Abbildung 6 dargestellt. Hier zeigte sich eine Zunahme des Körperfettanteils bei

den weiblichen Probanden im Laufe des Alters. Das Maximum wird in der Alterskohorte 60-69 Jahre mit 37,22 % ($\pm 6,57$) erreicht. Bei den Männern ist diese Tendenz weit weniger ausgeprägt. Allerdings sind die Werte für die jungen und alten Alterskohorten nur bedingt aussagekräftig, da hier nur die Daten weniger Probanden für die Auswertung zur Verfügung standen.

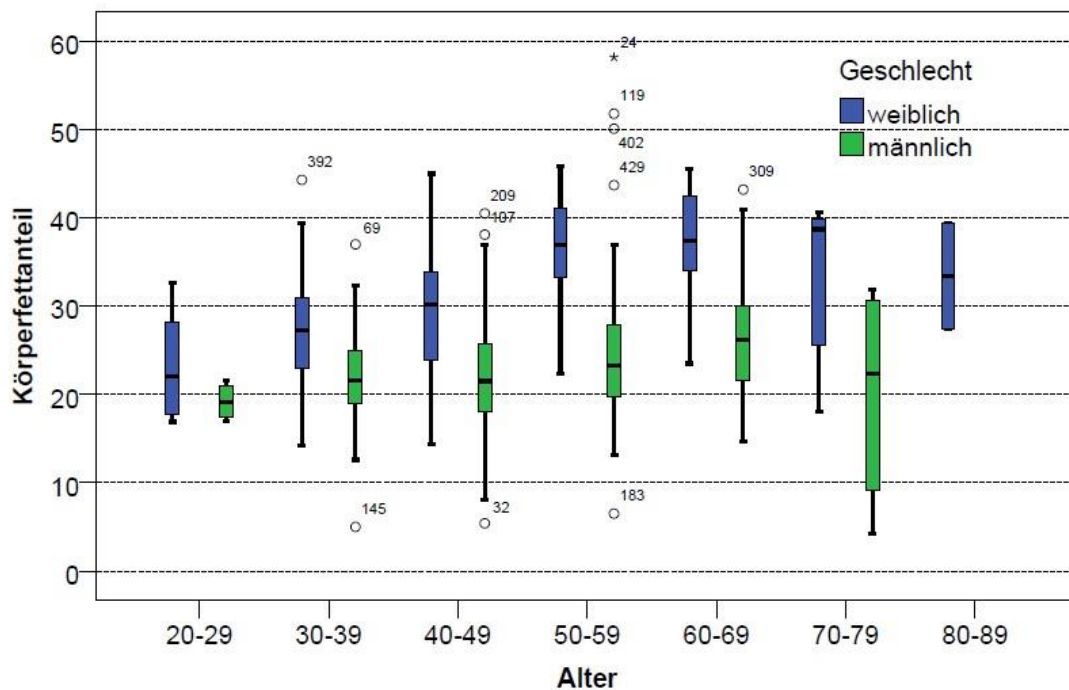


Abbildung 6: Aufschlüsselung des Körperfettanteils gleichzeitig nach Geschlecht und Alter

Abszisse: Altersgruppierung in 10-Jahres-Kohorten; Einzelpunkte sind mit der Probandennummer beschriftet. ○: Wert innerhalb eines Abstandes von 3 Standardabweichungen um den Mittelwert. *: Wert außerhalb eines Abstandes von 3 Standardabweichungen vom Mittelwert.

4.1.3 Omega-3-Index

Die Daten von 413 Probanden konnten in die Auswertung des Omega-3-Index aufgenommen werden. Auch hier zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den weiblichen und den männlichen Probanden (Abbildung 7 oben). Der Omega-3-Index der Teilnehmerinnen lag bei 7,308 % ($\pm 2,144$, $n=89$), der der Teilnehmer bei 6,628 % ($\pm 1,790$, $n=324$). Wird ein idealer Wert zwischen 8 % und 11 % als Grundlage verwendet, erreichten nur wenige Individuen diese Werte.

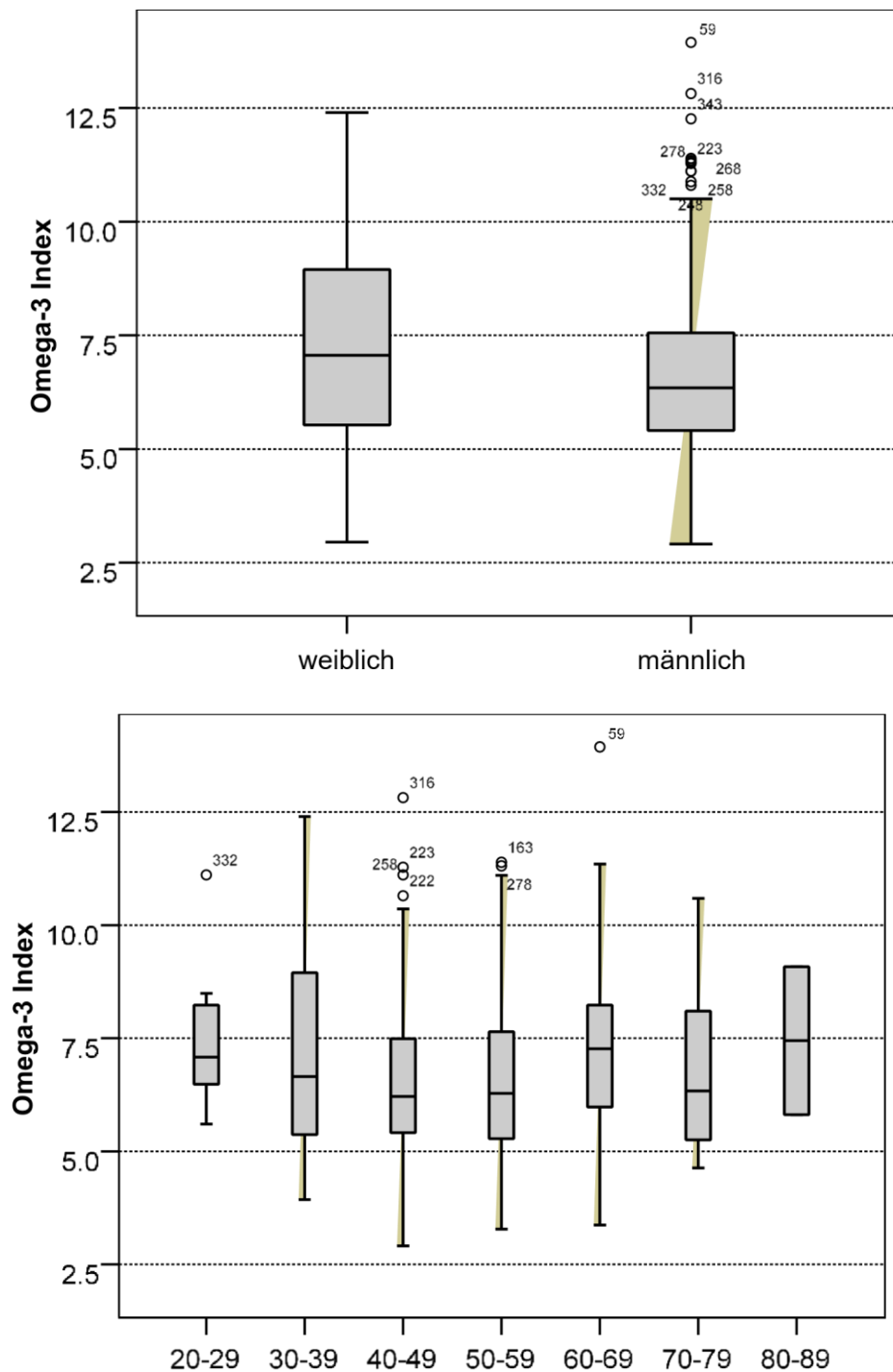


Abbildung 7: Omega-3-Index der Probanden unterschieden nach Geschlecht und Alter

Oben: Einteilung nach Geschlecht, unten: Einteilung nach Alter. N=413, von 16 Probanden fehlte die Omega-3-Messung. Einzelwerte sind mit Nummer des Probanden beschriftet.

Die gleichzeitige Aufschlüsselung des Omega-3-Index nach Geschlecht und Alter zeigt, dass sich der Omega-3-Index in Abhängigkeit vom Alter bei beiden Geschlechtern ähnlich entwickelt (Abbildung 8). Insgesamt muss festgestellt werden, dass der tendenziell zu niedrige Omega-3-Index bei beiden Geschlechtern unabhängig vom Alter zu beobachten war.

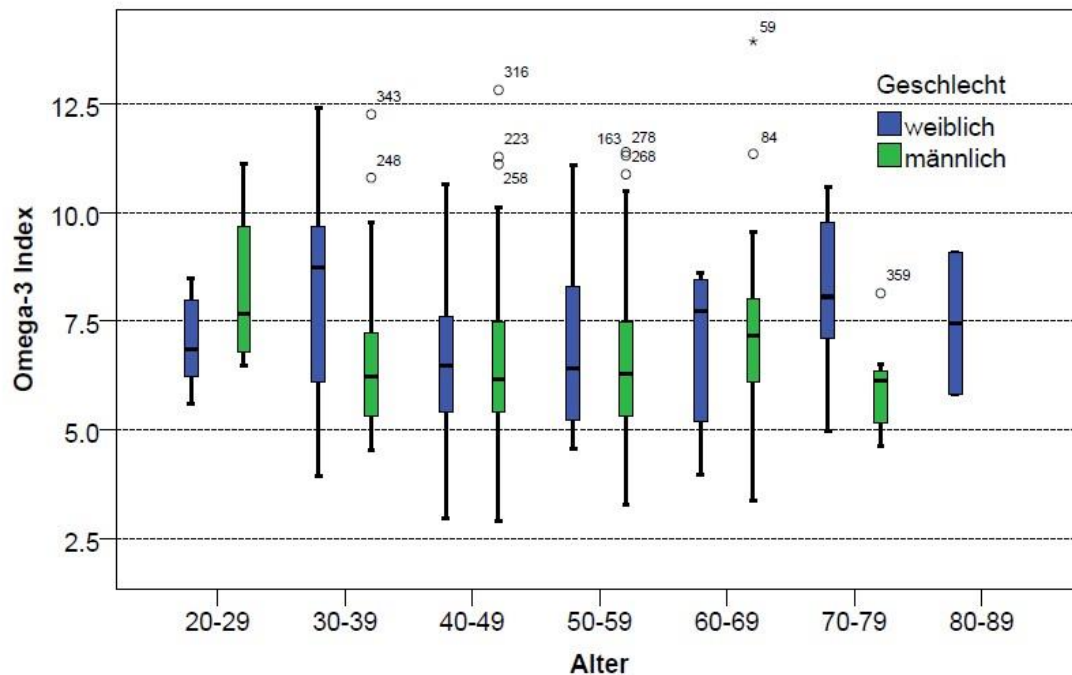


Abbildung 8: Aufschlüsselung des Omega-3-Index gleichzeitig nach Geschlecht und Alter

Abszisse: Altersgruppierung in 10-Jahres-Kohorten; Einzelpunkte sind mit der Probandennummer beschriftet. ○: Wert innerhalb eines Abstandes von 3 Standardabweichungen um den Mittelwert. *: Wert außerhalb eines Abstandes von 3 Standardabweichungen vom Mittelwert.

4.1.4 PROCAM-Score

Die Auswertungen des PROCAM-Scores basieren auf der Befragung von 406 der Probanden. Auch der PROCAM-Score unterschied sich zwischen den Geschlechtern (Abbildung 9 oben). Während die Frauen ($n = 87$) einen durchschnittlichen Wert von 2,496 ($\pm 4,290$) hatten, lag der Wert der Männer ($n = 319$) bei 4,980 ($\pm 6,335$). Der PROCAM-Score erhöhte sich mit zunehmendem

Alter der Probanden. Nur die jüngste und die älteste Alterskohorte entsprach nicht diesem Trend (Abbildung 9 unten).

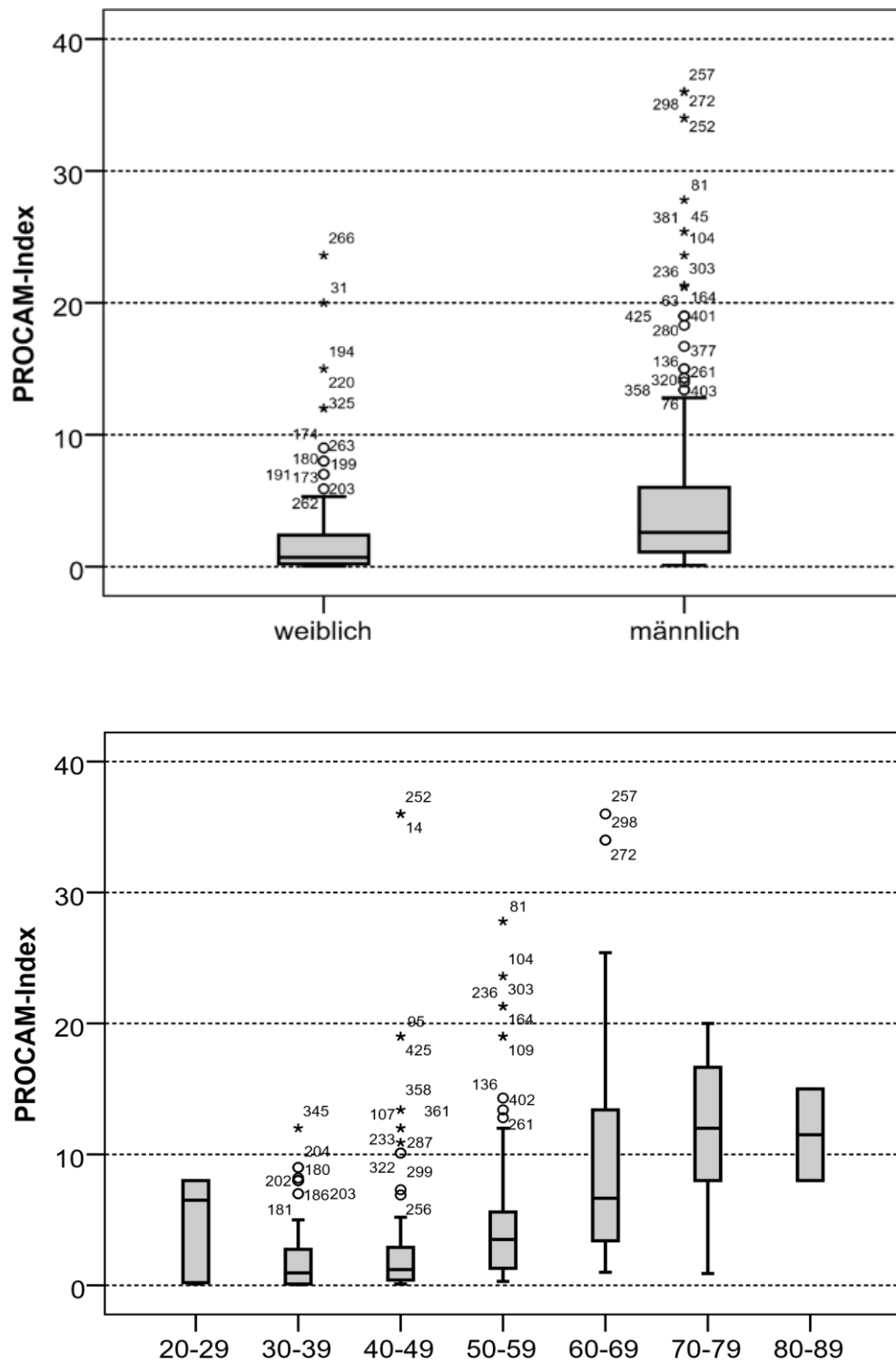


Abbildung 9: PROCAM-Score der Probanden unterschieden nach Geschlecht und Alter

Oben: Einteilung nach Geschlecht, unten: Einteilung nach Alter; Abszisse Einteilung in 10-Jahres-Alterskohorten. ○: moderate Ausreißer; *: extreme Ausreißer. N=406, von 23 Probanden fehlte die Omega-3-Messung. Einzelwerte sind mit Nummer des Probanden beschriftet.

Werden die PROCAM-Werte der Probanden gleichzeitig nach Alter und Geschlecht differenziert aufgetragen, wird deutlich, dass es vor allem im Altersbereich zwischen 30 und 69 Jahren bei den männlichen Probanden eine erhebliche Anzahl von hohen PROCAM-Werten gibt (Abbildung 10). Dagegen stellte sich die Frauenkohorte innerhalb der Altersgruppen als homogener mit nur wenigen Ausreißern heraus.

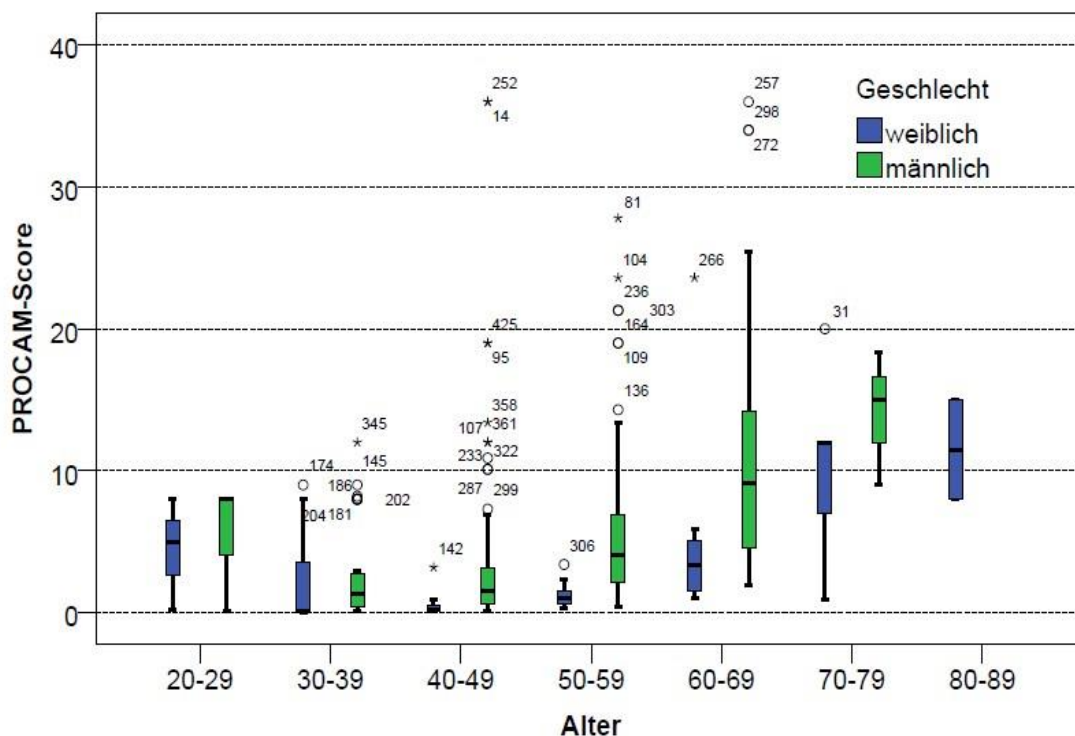


Abbildung 10: Aufschlüsselung der PROCAM-Werte gleichzeitig nach Geschlecht und Alter

Abszisse: Altersgruppierung in 10-Jahres-Kohorten; Einzelpunkte sind mit der Probandennummer beschriftet. ○: Wert innerhalb eines Abstandes von 3 Standardabweichungen um den Mittelwert. *: Wert außerhalb eines Abstandes von 3 Standardabweichungen vom Mittelwert.

Lediglich 2 der weiblichen Probanden (2,1 %) und 12 (3,6 %) der männlichen Probanden hatten einen PROCAM-Score von über 20 und kamen damit in einen Bereich, in dem die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der 10 auf die Untersuchung folgenden Jahre einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, erhöht ist.

4.1.5 Mittlere Dicke der *Intima media*

Die mittlere Dicke der *Intima media* konnte bei 420 Probanden festgestellt werden (♂: 328, ♀: 92). Die durchschnittliche Stärke der *Intima Media* lag bei 0,569 mm ($\pm 0,115$). Allerdings unterschied sich die durchschnittliche mittlere Dicke zwischen den beiden Geschlechtern geringfügig (Abbildung 11 oben).

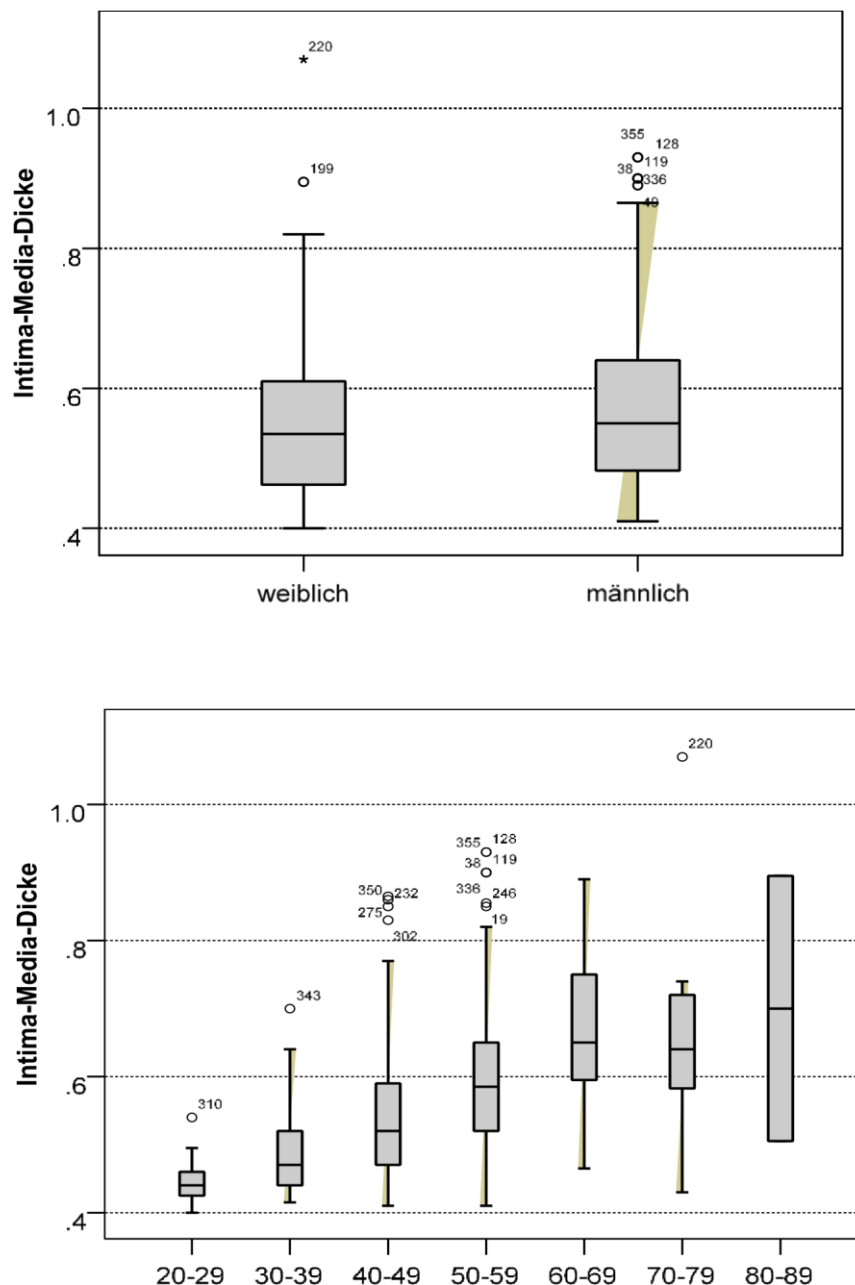


Abbildung 11: Mittlere Dicke der *Intima media* der Probanden unterschieden nach Geschlecht und Alter

Links: Einteilung nach Geschlecht, Ordinate: *Intima-media*-Dicke in mm; rechts: Einteilung nach Alter; Abszisse Einteilung in 10-Jahres-Alterskohorten.○:

moderate Ausreißer; *: extreme Ausreißer. N=420, von 9 Probanden fehlte die Messung. Einzelwerte sind mit Nummer des Probanden beschriftet.

Die Frauen hatten eine durchschnittliche Dicke von 0,551 mm ($\pm 0,114$), die Männer hatten 0,574 mm ($\pm 0,114$). Allerdings konnte der höchste Wert bei den Frauen mit 1,1 mm gemessen werden (Abbildung 11 oben). Die mittlere Dicke der *Intima media* war bei den älteren Probanden größer als bei den jüngeren (Abbildung 11 unten).

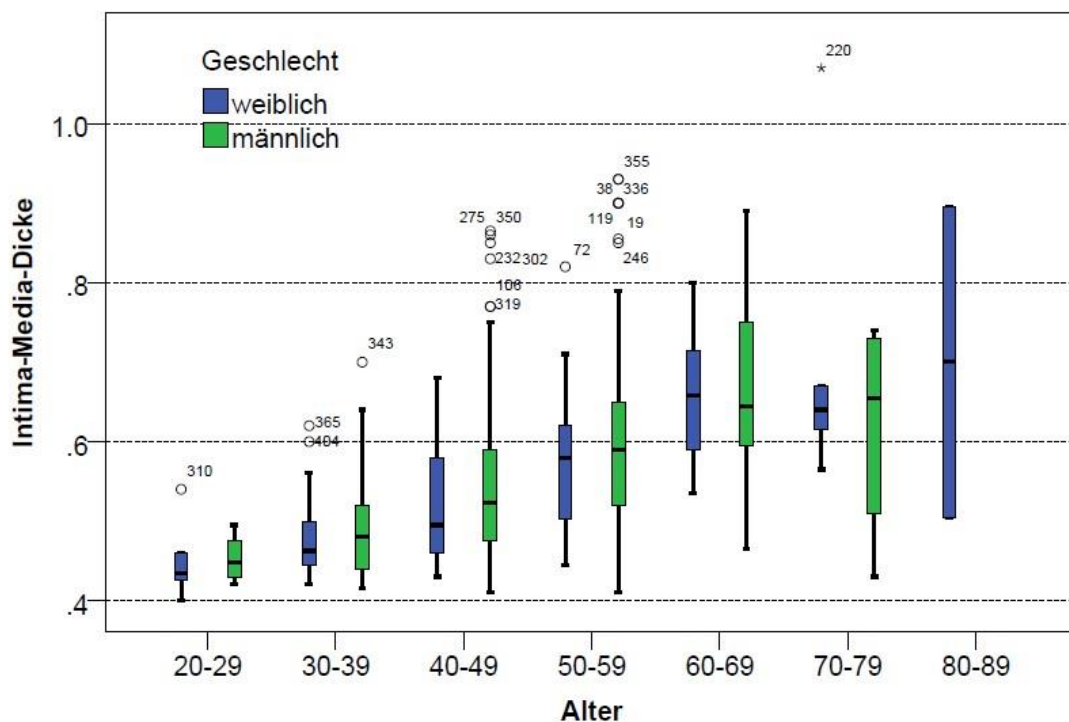


Abbildung 12: Aufschlüsselung der *Intima-media*-Dicke gleichzeitig nach Geschlecht und Alter

Abszisse: Altersgruppierung in 10-Jahres-Kohorten; Ordinate: *Intima-media* Dicke in mm. Einzelpunkte sind mit der Probandennummer beschriftet. ○: Wert innerhalb eines Abstandes von 3 Standardabweichungen um den Mittelwert. *: Wert außerhalb eines Abstandes von 3 Standardabweichungen vom Mittelwert.

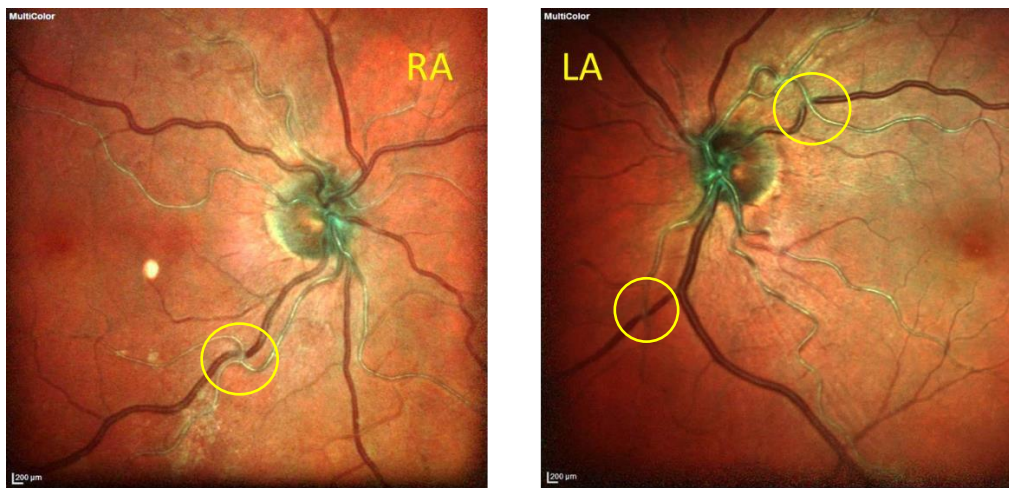
Die gleichzeitige Aufschlüsselung der gemessenen *Intima-media*-Dicken nach Geschlecht und Alter zeigt eine Zunahme der Werte in Abhängigkeit vom Alter bei beiden Geschlechtern (Abbildung 12). Vor allem in den beiden mittleren Alterskohorten der Männer konnten jedoch zahlreiche Ausreißer nach oben

festgestellt werden. Die Alterskohorten der Frauen waren im Vergleich dazu in der Regel homogener.

4.1.6 Befunde aus der Funduskopie

Um beginnende Veränderungen des Gefäßsystems der Probanden dokumentieren zu können, wurde eine Funduskopie durchgeführt. Die Daten von 371 Probanden flossen in die Auswertung der AV-Kreuzungszeichen und der fokalen bzw. generalisierten Veränderungen ein. Für die Untersuchung der ACPlaques standen 421 Bilder zur Verfügung. In Abbildung 13 ist exemplarisch eine pathologische Funduskopie eines Probanden im Vergleich mit einem gesunden Augenhintergrund dargestellt. Die AV-Kreuzungszeichen und die Stenosen sind klar zu erkennen.

pathologisch



gesund



Abbildung 13: Funduskopie

RA: rechtes Auge; LA: linkes Auge; gelbe Kreise: AV-Kreuzungszeichen; Im Vergleich mit den gesunden Augen wird die erhöhte Fluoreszenz der Plaques deutlich.

In Abbildung 14 sind die Häufigkeiten der einzelnen Veränderungen des Augenhintergrunds zusammengefasst. Mehr als die Hälfte der Probanden zeigte fokale, etwa ein Drittel generalisierte Veränderungen. Bei 21 % konnten bereits AC-Plaques festgestellt werden, während die AV-Kreuzungszeichen nur bei wenigen Probanden festzustellen waren.

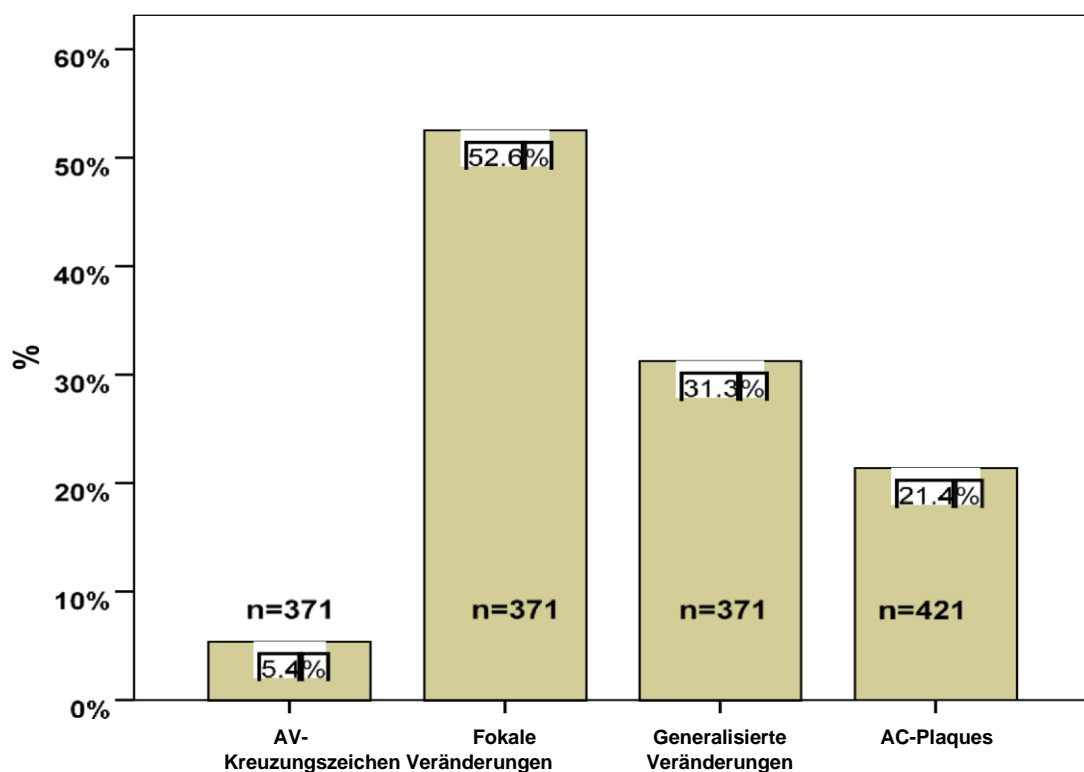


Abbildung 14: Häufigkeit der Veränderungen des Augenfundus

Ordinate: Häufigkeit in %; n: Anzahl der berücksichtigten Fundusbilder.

4.1.6.1 AV-Ratio

Die AV-Ratio konnte von 357 der 429 Probanden bestimmt werden. Von allen Teilnehmern lag der Mittelwert bei 0,812 ($\pm 0,095$). Die Häufigkeiten der Werte sind in Abbildung 15 dargestellt. Damit liegen die Werte weit unterhalb des idealen Werts von 1,0.

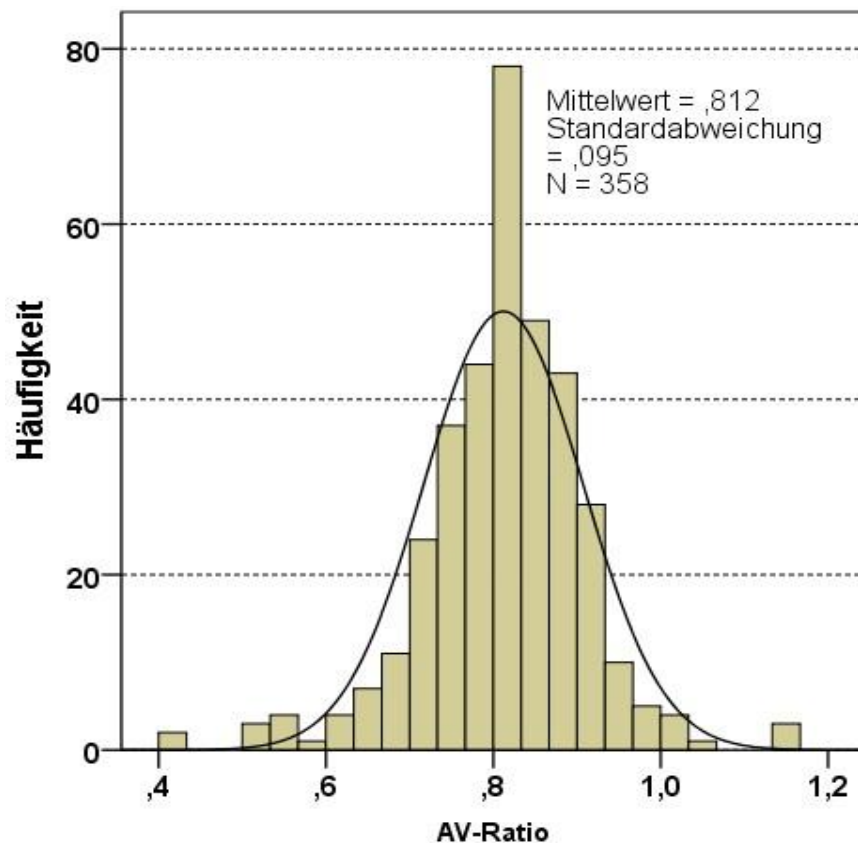


Abbildung 15: Häufigkeit der AV-Ratio

Abszisse: Wert der AV-Ratio; Ordinate: absolute Häufigkeit. Probanden, deren AV-Ratio bei 0,00 lag, wurden aus der Berechnung genommen.

In Abbildung 16 ist die Aufschlüsselung der AV-Ratio nach Alter und Geschlecht dargestellt. Bei den männlichen Teilnehmern zeigt sich deutlich ein Trend zur Verschlechterung mit zunehmendem Alter. Auch bei den weiblichen Probanden ist diese Tendenz erkennbar, jedoch lagen in der Alterskohorte 70-79 Jahre nur die Werte von zwei Damen vor, deren Werte sich nicht unterschieden und mit 0,56 darüber hinaus sehr niedrig waren. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht festzustellen.

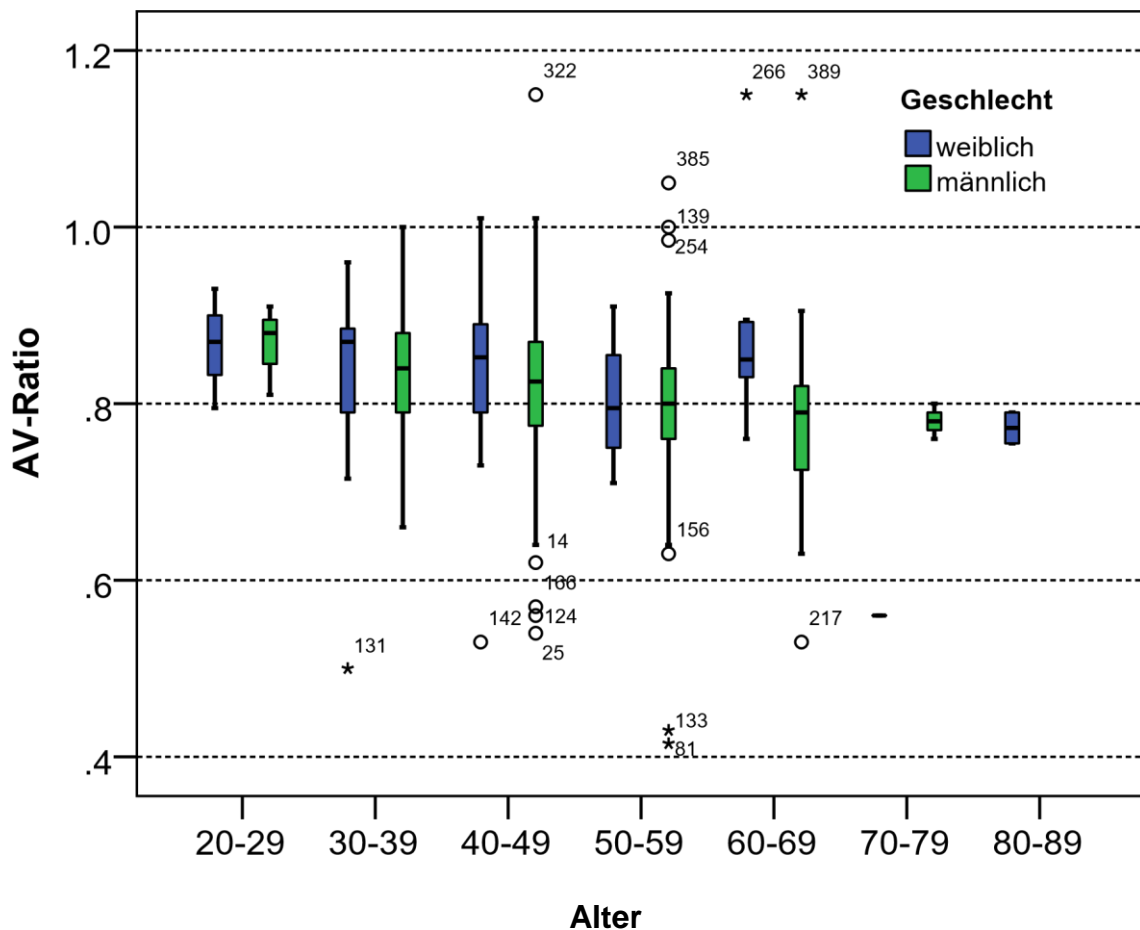


Abbildung 16: Aufschlüsselung der AV-Ratio nach Alter und Geschlecht

Abszisse: Altersgruppen in 10-Jahres-Kohorten; Ordinate: Wert der AV-Ratio. Einzelwerte sind mit der Probandennummer beschriftet. ○: moderate Ausreißer; *: extreme Ausreißer. N=357.

4.1.6.2 Fokale oder generalisierte Veränderung der Blutgefäße

Veränderungen der Blutgefäße in der Retina wurden bei 371 Probanden untersucht. Die Funduskopien von 58 Probanden konnten nicht ausgewertet werden. Bei 195 (52,6 %) der Probanden konnten fokale Veränderungen beobachtet werden, 176 Probanden hatten diese Veränderungen nicht. Gleichzeitig wurden bei 116 (31,3 %) generalisierte Veränderungen festgestellt.

4.1.6.3 AV-Kreuzungszeichen

Von den 371 verwertbaren Funduskopien konnte bei 20 (5,4 %) der Probanden AV-Kreuzungszeichen festgestellt werden.

4.1.6.4 Atherosklerotische Plaques und Stenosen

Für die Beurteilung Plaques und Stenosen in den Funduskopien standen die Bilder von 421 der 429 Probanden zur Verfügung. Von diesen zeigten 90 (21,4 %) Plaques und lediglich ein Studienteilnehmer Stenosen.

4.2 Korrelation des Omega-3-Index mit quantitativ erfassten Risikofaktoren

Die Parameter PROCAM-Score, Körperfettanteil, *Intima-media*-Dicke und AVR-Verhältnis sind etablierte Risikofaktoren bei der Bestimmung des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis. Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Omega-3-Index in diese Reihe mit aufgenommen werden. Daher wurde im nächsten Schritt überprüft, ob der Omega-3-Index mit den bekannten Prognosefaktoren korreliert.

Die berechneten Rangkorrelationskoeffizienten für den Vergleich des Omega-3-Indexes mit den unterschiedlichen Risikofaktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Der Omega-3-Index korrelierte mit keinem der etablierten Risikofaktoren.

Tabelle 1: Nicht parametrische Korrelationen (Spearman Rangkorrelationskoeffizient) zwischen dem Omega-3-Index (n=413) und den quantifizierbaren Risikofaktoren

	n	Sig. (2-seitig)	Korrelationskoeffizient
PROCAM	392	0.067	- 0,093
Körperfett	406	0.292	0.052
<i>Intima-media</i>-Dicke	407	0,566	-0,029
AV-Ratio	346	0,731	0,019

n: Anzahl der Probanden

4.3 Korrelation des Omega-3-Index für qualitativ erfasste Risikofaktoren

Für die Feststellung des Zusammenhangs zwischen dem Omega-3-Index und den Auffälligkeiten der Retina, die lediglich qualitativ erfasst wurden, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben gewählt (Tabelle 2). Dabei handelte es sich um die AV-Kreuzungszeichen, fokale Veränderungen, generalisierte Veränderungen, Plaques und Stenosen.

Auch die lediglich qualitativ dokumentierten Risikofaktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis zeigten keine Korrelation zum Omega-3-Index.

Tabelle 2: Korrelation zwischen dem Omega-3-Index und den nicht quantifizierbaren Risikofaktoren als T-Test für unabhängige Stichproben

Risikofaktor	nicht vorhanden			vorhanden			p
	n	MW	SD	n	MW	SD	
AV-Kreuzungszeichen	339	6,71	1,84	20	6,77	1,44	0,875
fokale Veränderungen	173	6,80	1,95	186	6,64	1,68	0,389
generalisierte Veränderungen	248	6,80	1,93	111	6,52	1,54	0,143
Plaques	319	6,81	1,89	88	6,62	1,83	0,400
Stenosen	406	6,77	1,88	1 [†]	8,06	-	-

†: nur ein Proband betroffen, daher keine Berechnung der Standardabweichung und des p-Wertes möglich; n: Anzahl der Probanden; MW: Mittelwert auf 2 Dezimalen gerundet; SD: Standardabweichung; p: Signifikanzkoeffizient

5 Diskussion

Eine hohe Konzentration der Omega-3-Fettsäuren in der Membran der Erythrozyten erleichtert deren Durchtritt durch die Kapillaren und erhöht damit die

Sauerstoffversorgung in den unterschiedlichen Geweben. Gleichzeitig wird weniger Kraft für den Durchtritt benötigt, was letztendlich die blutdrucksenkende Wirkung der Omega-3-Fettsäuren erklärt. Daher stellte sich die Frage, ob allein der Omega-3-Index als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen herangezogen werden kann. Dazu ist es erforderlich, den Omega-3-Index mit den bereits etablierten Risikomarkern wie PROCAM-Score, Körperfettanteil, *Intimamedia*-Dicke, AV-Ratio, AV-Kreuzungszeichen, fokale Veränderungen, generalisierte Veränderungen und Stenosen zu korrelieren.

Als Probandenkohorte wurden die Daten von 429 Personen im Alter zwischen 20 und 89 Jahren herangezogen, die sich zwischen 2008 und 2014 im EPC einem Gesundheits-Check-up unterzogen haben. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass in der hier vorliegenden Kohorte zwischen dem Omega-3-Index und allen geprüften klinischen Parametern kein statistisch relevanter Zusammenhang vorliegt.

Dieses Ergebnis ist unerwartet. Es bedeutet, dass entgegen den aufgestellten Hypothesen, dass der Omega-3-Index mit a) dem gemessenen Körperfett (d. h., je höher der Omega-3-Index ist, desto niedriger ist der Körperfettanteil), b) dem PROCAM-Score (d. h., je höher der Omega-3-Index ist, desto niedriger ist der PROCAM-Score) und c) der *Intima-media*-Dicke der *Arteria carotis* (d. h., je höher der Omega-3-Index ist, desto dünner ist die *Intima-media*-Dicke der *Arteria carotis*) invers korrelierten könnte, diese Annahmen nicht zutreffen.

Obwohl ein niedriger Omega-3-Index bereits seit einiger Zeit als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt, korreliert er nach den Daten in der vorliegenden Arbeit nicht mit den Werten für die gleichzeitig erhobenen etablierten Risikomarker. Allerdings gibt es im Zusammenhang mit der Bedeutung des Omega-3-Index als prospektiven Marker für kardiovaskuläre Risiken widersprüchliche Daten und Einschätzungen von Experten.

5.1 Studiendesign und Patientenselektion

Um die im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit fehlende Korrelation des Omega-3-Indexes mit den etablierten Risikomarkern nachvollziehen zu können, muss zunächst die Auswahl der Studienkohorte genauer beleuchtet werden. Hier wurden die Daten von Personen retrospektiv verwendet, die sich freiwillig einem

erweiterten Gesundheits-Check-up unterzogen haben, oder um Fach- und Führungskräfte, die von ihrem Arbeitgeber angehalten wurden, diese Untersuchungen durchführen zu lassen. Dabei ist die Bestimmung des Omega-3Index nicht im Basispaket eingeschlossen, sondern ist lediglich Bestandteil eines gehobenen Angebots.

Bereits damit wird eine Vorselektion der Probanden getroffen. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich um eine solvente, gesundheitsbewusste Klientel handelt, bei der die ausreichende Versorgung mit den mehrfach ungesättigten Fettsäuren zumindest finanziell kein Problem darstellen sollte. Diese Klientel kann regelmäßig auf hochwertige Speiseöle und fettreiche Speisefische zurückgreifen, um damit für eine konstant gute Versorgung mit Omega-3Fettsäuren zu sorgen, dennoch wurde der Idealwert zwischen 8 % und 11 % von der überwiegenden Mehrheit der Probanden nicht erreicht.

Die relative Gesundheit der Probanden zeigte sich auch am PROCAM-Wert. Ab 20 Punkten wird von einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos um 1 % in den kommenden 10 Jahren ausgegangen. Allerdings wurde bei nur 10 Probanden diese Schwelle überschritten. Somit bewegen sich alle Parameter in einem Bereich, der möglicherweise für die kardiovaskuläre Gesundheit nur marginal von Bedeutung ist.

Weiterhin handelt es sich bei dem Datensatz um Werte, die bei Routineuntersuchungen angefallen sind. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Erhebung ebenso sorgfältig erfolgte, wie dies bei wissenschaftlichen Studien der Fall ist. Daher sind die Daten wissenschaftlich weniger belastbar als Daten aus prospektiven wissenschaftlichen Studien.

In allen bisher durchgeführten großen Interventionsstudien wurden die Studienteilnehmer auf der Grundlage klinischer Bedingungen rekrutiert, jedoch unabhängig von ihrem Omega-3-Fettsäurestatus. In allen bisher untersuchten Populationen wies der HS-Omega-3-Index eine statistisch normale Verteilung auf. So war der Anteil der Studienpopulation mit hohen Werten nicht anfällig für die Auswirkungen von EPA + DHA, wenn überhaupt. Um eine Studienpopulation zu rekrutieren, in der eine Wirkung von EPA + DHA nachgewiesen werden kann,

ist die Rekrutierung von Studienteilnehmern mit einem niedrigen HS-Omega-3-Index eine logische Wahl.

In den Interventionsstudien wurden die Studienteilnehmer einer studienspezifischen, aber festen Dosis EPA und DHA oder Placebo ausgesetzt. Die interindividuelle Variabilität als Antwort auf eine festgelegte Dosis von EPA + DHA wurde als groß befunden, d. h., sie variiert bis zu einem Faktor von 13 (Köhler *et al.* 2010; Flock *et al.* 2013). Diese Tatsache allein legt nahe, die in einem Versuch gegebene Dosis zu individualisieren, um einen vordefinierten Zielbereich des HS-Omega-3-Index, z. B. 8-11 %, zu erreichen. Die statistisch normale Verteilung des Baseline-HS-Omega-3-Index macht dieses Problem noch komplizierter: Eine große Überlappung von Omega-3-Spiegeln in der EPA- + DHAGruppe und Placebo oder Kontrollgruppe kann erwartet werden und wurde in mindestens einem großen Versuch beobachtet (Makrides *et al.* 2010).

Da sich der Gehalt an Omega-3-Fettsäuren nicht zwischen Intervention und Placebo oder Kontrollgruppen unterscheidet, kann ein Unterschied im Studienergebnis nicht erwartet werden, selbst wenn die untersuchte Erkrankung für eine Behandlung mit EPA + DHA anfällig wäre. Es ist erwähnenswert, dass, wenn eine neutrale Interventionsstudie im Querschnitt analysiert wurde, die EPA- + DHA-Werte in direktem Zusammenhang mit dem Studienergebnis und weniger mit der Behandlungszuweisung stehen (Montgomery *et al.* 2013).

Wenn eine Studie hingegen ein positives Ergebnis ausweist, wurde sie wahrscheinlich in einer Studienpopulation mit niedrigen Ausgangswerten von EPA und DHA und kongestivem Herzversagen durchgeführt: Ein positives Ergebnis einer großen Studie wurde berichtet und Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz wiesen einen niedrigen mittleren HS-Omega-3-Index auf (Pottala *et al.* 2012; Carney *et al.* 2010).

5.2 Fehlende Korrelation des Omega-3-Index mit etablierten Risikomarkern

5.2.1 Körperfett

Da die Versorgung mit den mehrfach ungesättigten Fettsäuren und die Menge an Körperfett nicht voneinander abhängig sind, kann zunächst nicht davon ausgegangen werden, dass die beiden Faktoren korrelieren.

Die Nicht-Korrelation des Omega-3-Index mit Körperfett könnte ihre Ursache darin haben, dass sich die Verteilung und die relativen Anteile von Omega-3-Fettsäuren in Erythrozyten-Membranen von denjenigen unterscheiden, welche im Fettgewebe vorliegen, welches mittels der Körperfettwaage erfasst wird. Eine Studie an Mäusen weist nach, dass der Gehalt von polyungesättigten Fettsäuren in Erythrozyten-Membranen sehr genau mit dem Gehalt von polyungesättigten Fettsäuren in einer Auswahl von Organen wie Herz, Lunge, Milz, Muskel, und Fett korrelieren (Fenton *et al.* 2016). Dies ist für Fettgewebe am Körper des Menschen so nicht gezeigt. Im Weiteren könnten in der vorliegenden Studie das Alter, das Geschlecht, die ethnische Herkunft sowie auch genetische Faktoren zur nicht vorhandenen Korrelation von Fettgewebe und Omega-3-Index beitragen (Staiano *et al.* 2013; Schuchardt *et al.* 2016).

5.2.2 Intima-media-Dicke

Einerseits gilt die *Intima-media*-Dicke als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, andererseits gibt es zahlreiche Studien, die eine Progressionsverlangsamung durch eine Ernährung reich an ungesättigten Fettsäuren (Hjerkinn *et al.* 2006; Ellingsen *et al.* 2009) oder einer gezielten Supplementierung mit DHA (Sekikawa *et al.* 2011) oder EPA (Mita *et al.* 2007) oder beiden belegen (Witte *et al.* 2014; Bhatia *et al.* 2016; Kajbaf *et al.* 2016; Talari *et al.* 2018). Allerdings konnte bei Patienten mit gestörtem Zuckerstoffwechsel dieser Effekt nicht beobachtet werden (Lonn *et al.* 2013).

Ebenso ergab sich in der hier vorliegenden Studie keine Korrelation des Omega-3-Index mit der *Intima-media*-Dicke der *Arteria carotis*. Dies könnte daran liegen, dass komplexere Mechanismen bei dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnten. So wurde etwa im Tierversuch gezeigt, dass Omega-3-Fettsäuren zu

einer Zunahme der Dicke der *Intima media* der *Aorta* führen können, wenn sie zusammen mit Nikotin verabreicht werden (Bastug *et al.* 2015). Dies lässt den möglichen Schluss zu, dass die Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die *Intima-media*-Dicke Interaktionen unterliegen, welche phänotypisch zu einer Nicht-Korrelation mit dem Omega-3-Index führen können. Solchen Interaktionen könnten der Raucherstatus, Co-Medikationen, weitere Nahrungsergänzungsmittel, usw., zugrunde liegen. Diese Erhebungen liegen für die Probanden in dieser Studie nicht vor.

Weiterhin wird zunehmend davon ausgegangen, dass nicht die Dicke der *Intima media*, sondern die Gesamtfläche der Plaques in der *Arteria carotis* (*total plaque area* TPA) der entscheidende prädikative Faktor ist (Adams 2011). Allerdings war diese Bestimmung, die ebenfalls sonographisch durchgeführt wird, nicht Bestandteil der Untersuchung. Es konnte auch gezeigt werden, dass die TPA die Sensitivität des *Framingham Risk Scores* erhöht (Perez *et al.* 2016).

5.2.3 PROCAM-Score

Auch eine Korrelation des PROCAM-Scores und des HS-Omega-3-Index konnte nicht festgestellt werden. Wobei ein kausaler Zusammenhang zwischen den beiden Werten nicht besteht und somit auch nicht zwingend angenommen werden konnte. Dennoch wäre eine Korrelation zwischen zwei Systemen, die ein Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis vorhersagen sollen, möglich.

Allerdings hatten nur sehr wenige der Probanden überhaupt einen PROCAMScore, der eine Risikoerhöhung angezeigt hat, insgesamt war das nur bei 3,4 % der Studienteilnehmer der Fall. Damit liegt der Bereich, in dem die Korrelation etabliert werden sollte und bei dem eine Änderung des Omega-3-Indexes zu einer Risikoänderung hätte führen sollen, bereits bei einem geringen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis.

Da es sich hier um Werte aus der Praxis handelt und keine Vorselektion aufgrund der Werte für den Omega-3-Index oder den PROCAM-Score getroffen wurde, ist der Anteil der Kohorte, bei der tatsächlich eine Korrelation besteht vermutlich sehr klein. Um den Zusammenhang weiter untersuchen zu können, sollten in einem nächsten Schritt vor allem Probanden in einer größeren Zahl herangezogen werden, die einen erhöhten PROCAM-Score haben.

5.2.4 Befunde aus der Funduskopie

Obwohl die Arbeitsgruppe um Nelson zeigen konnte, dass EPA einen positiven Einfluss auf atherosklerotische Plaques hat (Nelson *et al.* 2017), kann primär nicht davon ausgegangen werden, dass eine Korrelation zwischen dem Omega-3-Index als Maß für die langfristige Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren und Veränderungen im Augenfundus als Anzeichen für ein vaskuläres Risiko besteht. Auch bei der Studienkohorte konnte keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Funduskopie und dem Omega-3-Status festgestellt werden.

Allerdings scheint die positive Wirkung der Omega-3-Fettsäuren auf das Gefäßsystem weniger in der Verhinderung der Entstehung von Plaques zu liegen, sondern in der positiven Veränderung der Konsistenz der Plaques durch die Einlagerung von EPA zu liegen, die gleichzeitig zu einer Reduktion der Entzündungszeichen in den Plaques führt (Cawood *et al.* 2010). Eine derartige Wirkung kann während der Momentaufnahme, die den Daten der hier vorgelegten Studie zugrunde liegen, nicht nachgewiesen werden, da die Zusammensetzung der Gefäßablagerung im Auge nicht bekannt ist.

5.3 Bedeutung von EPA und DHA

Zu den Grundlagen der Omega-3-Fettsäuren und ihrer möglichen Rolle bei der kardiovaskulären Risikoprävention kann festgestellt werden, dass Fische, Meeresöle und deren Konzentrate ebenso wie einige Produkte aus Algen als Quellen für die beiden marinen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) dienen. Um eine Wirkung von EPA und DHA auf die Herzgesundheit zu demonstrieren, wurde eine Reihe von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten wie Gesamtmortalität oder einer Kombination von unerwünschten kardialen Ereignissen in Populationen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt.

Eine frühe Interventionsstudie mit öligen Fischen reich an EPA und DHA und einige frühe Studien mit Fischöl oder Fischölkonzentrat oder sogar gereinigtem EPA in Dosen zwischen 0,9 und 1,8 g/Tag wiesen Effekte in Form von weniger plötzlichen Herztodesfällen, tödlichen oder nichttödlichen Myokardinfarkten oder einer Kombination von unerwünschten kardialen Ereignissen nach (Burr *et al.* 1989; GISSI Prevenzione Investigators 1999; Marchioli *et al.* 2002; Svensson *et*

al. 2006; Yokoyama *et al.* 2007; GISSI-HF Investigators *et al.* 2008). Neuere Studien zeigten solche Effekte nicht (Galan *et al.* 2010; Rauch *et al.* 2010; Einvik *et al.* 2010; Kromhout *et al.* 2010; ORIGIN Trial Investigators *et al.* 2011; Risk and Prevention Study Collaborative Group *et al.* 2013).

Die Metaanalysen ergaben keine signifikanten Vorteile für die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und andere kardiale oder kardiovaskuläre Ereignisse (Chowdhury *et al.* 2012; Kotwal *et al.* 2012; Rizos *et al.* 2012; Kwak *et al.* 2012; Delgado-Lista *et al.* 2012). Dies steht im Gegensatz zu Befunden in epidemiologischen Studien, in denen die Aufnahme von EPA und DHA im Allgemeinen mit einer um bis zu 50 % geringeren Häufigkeit unerwünschter kardialer Ereignisse korrelierte (Mozaffarian und Rimm 2006; Hu *et al.* 2002) und in noch stärkerem Gegensatz zu epidemiologischen Studien auf der Grundlage von Konzentrationen von EPA und DHA, die z. B. eine 10-fach niedrigere Inzidenz von plötzlichem Herztod zeigen, die mit hohen Spiegeln der Fettsäuren assoziiert ist, im Vergleich zu niedrigen Niveaus (Siscovick *et al.* 1995; Albert *et al.* 2002).

Diese anscheinend widersprüchlichen Daten haben dazu geführt, dass die *American Heart Association* Omega-3-Fettsäuren aus Fisch- oder Fischölkapseln (1 g/Tag) für die Reduzierung kardiovaskulärer Erkrankungen (Weber *et al.* 2006) für die Sekundärprävention empfiehlt, während die Europäische Gesellschaft für Kardiologie Fisch mindestens zweimal pro Woche, von denen einer öliger Fisch ist (Weber *et al.* 2006), aber keine Ergänzungen für die kardiovaskuläre Vorbeugung aufführt (Smith *et al.* 2011; Perk *et al.* 2012). Neuere Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit stabiler ischämischer Herzerkrankung oder Patienten nach einem Myokardinfarkt, die auf ähnliche Patientenpopulationen abzielen, empfehlen EPA und DHA nicht (Fihn *et al.* 2012, Task Force *et al.* 2012). Zumindest in Europa verwenden Kardiologen nicht routinemäßig EPA und DHA, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Aufgrund der fehlenden Evidenz geht nun auch die *American Heart Association* dazu über, von einer Empfehlung der Einnahme der Omega-3-Fettsäuren zur Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses abzusehen (Siscovick *et al.* 2017).

Es stellt sich damit die Frage, warum die Studienergebnisse im Widerspruch zu den Ergebnissen der Epidemiologie stehen und ob der Omega-3-Index als

kardiovaskulärer Risikofaktor überhaupt klinisch valide ist. Die aktuelle Überprüfung versucht, dieses Thema unter besonderer Berücksichtigung des Omega-3-Index zu beleuchten.

Zumindest einige Ernährungsumfragen liefern keine validen Daten (Archer *et al.* 2013). Dies könnte erklären, warum die Beziehung zwischen EPA und DHA in der Nahrung und klinischen Ereignissen als lockerer als die Beziehung zwischen EPA- und DHA-Spiegel im Blut und klinischen Ereignissen bezeichnet wurde (De Oliveira *et al.* 2013). Eine ausführliche Diskussion der Vor- und Nachteile der Messung von EPA und DHA in verschiedenen Fettsäurekompartimenten (Vollblut, Vollplasma, Plasmaphospholipide und andere), liegt außerhalb des Rahmens dieser Arbeit und kann anderswo gefunden werden (Harris *et al.* 2013a).

5.4 Bioverfügbarkeit von EPA und DHA in prospektiven Studien

Es bleibt die Frage, wie ein niedriger HS-Omega-3-Index ein kardiovaskulärer Risikofaktor sein kann und dennoch die Ergebnisse der großen Studien, in denen EPA und DHA an klinischen Endpunkten getestet wurden, unklar sein können. Natürlich kommen hier Aspekte (Fragen) zur Bioverfügbarkeit auf. Nach Angaben der jeweiligen Erstautoren wurde den Teilnehmern der jüngsten großen Interventionsstudien empfohlen, Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen, häufig einen verkapselten EPA- und DHA-Ethylester mit dem Frühstück – in vielen Ländern eine fettarme Mahlzeit.

Wie die Arbeitsgruppe um Dyerberg näher erläutert, hängt die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA aber von der chemischen Form ab, in der diese gebunden sind (Dyerberg *et al.* 2010). So ist die Bioverfügbarkeit von Phospholipiden besser als die von rekombinanten Triglyceriden, dann folgen Triglyceride und freie Fettsäuren, die geringste Bioverfügbarkeit weisen die Ethylester auf. Dies beruht auf Matrixeffekten – diese sind zwischen der Kapselaufnahme mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme bei unterschiedlichem Fettgehalt in der Nahrung anders als bei Verabreichung in einer galenischen Form (z. B. Mikroverkapselung, Emulgierung). Die chemische Bindungsform beeinflusst die Bioverfügbarkeit etwa mit dem Faktor zwei, während Matrixeffekte die

Bioverfügbarkeit bis zum Faktor 13 und die galenische Form bis zum Faktor 21 beeinflussen können (Dyerberg *et al.* 2010; Davidson *et al.* 2012).

Als die hier genannten großen Studien konzipiert wurden, waren die genannten Bioverfügbarkeitsprobleme unbekannt. So führt die Kombination eines nicht emulgierten Ethylesters oder Triglycerids mit einer fettarmen Mahlzeit in vielen großen Studien zu einer sehr geringen Bioverfügbarkeit von EPA und DHA.

Diese Tatsache könnte die unterschiedlichen Resultate der großen prospektiven Studien bezüglich des Einflusses der Supplementierung mit EPA und DHA auf das Herz-Kreislauf-System erklären. Allerdings kann damit die fehlende Korrelation zwischen dem Omega-3-Index und den klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht erklärt werden.

5.5 Vorschläge für zukünftige Studien zum Omega-3-Index

In Zukunft wird die Aufnahme des Omega-3-Index in Studiendesigns durch die Rekrutierung von Teilnehmern mit einem niedrigen Omega-3-Index und deren Behandlung innerhalb eines vorgegebenen Zielbereichs (z. B. 8-11 %) zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen und eine klarere Antwort auf die gestellten Fragen als bisher möglich machen. Dosisanpassungen müssen in der PlaceboGruppe durchgeführt werden. Da bei der Schätzung der Studiengröße von einem größeren Behandlungseffekt ausgegangen werden kann, ist zu erwarten, dass die Studiengrößen kleiner und damit kostengünstiger werden. Natürlich sind diese Gedanken nicht auf Studien mit Patienten mit Herz-Kreislauf-Risiko, Vorhofflimmern oder ventrikulären Arrhythmien beschränkt, sondern können auf alle Bereiche der Omega-3-Fettsäureforschung ausgedehnt werden. Dies wird den wissenschaftlichen Fortschritt erleichtern und zu einer schnelleren Erkennung der Auswirkungen von EPA und DHA führen.

Möglicherweise muss ein entsprechendes Studiendesign auch für Studien, die eine Korrelation des Omega-3-Index mit dem PROCAM-Score erforschen, gewählt werden. Der „schwächere“ Partner könnte in dieser Kombination der Studienparameter, d. h. Omega-3-Index und PROCAM-Score, durchaus der erstere sein, und zwar aufgrund der hohen Variabilität und Vielfalt von Faktoren, welche dessen Werte beeinflussen können und nicht notwendigerweise einen (direkten) Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren haben müssen. Umgekehrt

setzt sich auch der PROCAM-Score aus einer komplexen Reihe von Faktoren zusammen. Abbildung 17 versucht, dies zu verdeutlichen.

Alter (Jahre) 35-39 0 40-44 6 45-49 11 50-54 16 55-59 21 60-65 26 Positive Familienanamnese Nein 0 Ja 4		LDL-Cholesterin (mg/dl) <100 0 100-129 5 130-159 10 160-189 14 >189 20 HDL-Cholesterin (mg/dl) <35 11 35-44 8 45-54 5 >54 0 Triglyzeride (mg/dl) <100 0 100-149 2 150-199 3 >199 4		Raucher Nein 0 Ja 8 Diabetiker Nein 0 Ja 6 Systolischer Blutdruck (mm Hg) <120 0 120-129 2 130-139 3 140-159 5 ≥160 8	
Ihre Risikopunktzahl: Ihr Herzinfarktrisiko:					

Risiko-punkte	≤20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Herzinfarkt-trisiko	≤1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.6	1.7	1.8	1.9	2.3	2.4	2.8	2.9	3.3	3.5	4.0	4.2	4.8	5.1	5.7	6.1
Risiko-punkte	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	≥ 60	
Herzinfarkt-trisiko	7.0	7.4	8.0	8.8	10.	10.	10.	12.	13.	15.	16.	17.	19.	21.	22.	23.	25.	28.	29.	≥30	

Abbildung 17: Zusammensetzung des PROCAM-Scores

Aus Borggreffe *et al.* 2007

Nach diesem Schema ist ersichtlich, dass Faktoren aus dem Fettstoffwechsel der Patienten zum PROCAM-Score beitragen, dass aber auch eine Reihe anderer, vom Fettstoffwechsel unabhängiger Faktoren einen deutlichen Anteil tragen, wie Alter, Familienanamnese, Bluthochdruck, und Faktoren aus dem Lebensstil der Patienten, wie z. B. Rauchen.

Um eine gute Korrelation zwischen Omega-3-Index und dem PROCAM-Score zu erzielen, kann entscheidend sein, dass der relative Beitrag der Omega-3-Fettsäuren zu jedem einzelnen Faktor (Phänotyp), der in die PROCAMEvaluation einfließt, bekannt ist. Dieser Beitrag und dessen relative Bewertung im Bereich der PROCAM-Score-Faktoren zu Triglyceriden, eventuell auch zu HDL- und LDL-Cholesterin, ist möglicherweise viel stabiler als ein aus Omega-3 resultierender Beitrag zum Faktor zu z. B. Familienanamnese eventuell auch zum Alter eines fraglichen Patienten oder sogar zum Raucherstatus.

Es ist aus der klinischen Praxis nicht unüblich, dass zur Beurteilung künftiger kardiovaskulärer Risiken unterschiedliche Scoring-Systeme angewendet werden wie z. B. der ESC-SCORE (European Society of Cardiology – Systematic COronary Risk Evaluation) und eben der PROCAM, wie in den Richtlinien der „Risikoadjustierten Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen der Kommission für klinische Kardiologie“ aufgeführt (Borggrefe *et al.* 2007). Dabei erfassen und werten Algorithmen Risikofaktoren etwas unterschiedlich. Das Risiko stärkerer hypertonieabhängiger (tödlicher) Ereignisse wie Schlaganfall, Aortenruptur und Tod aufgrund einer peripheren Gefäßerkrankung wird, neben dem kardialen Tod, nur im ESC-SCORE erfasst, während das Risiko starker cholesterinabhängiger Ereignisse wie Herzinfarkt im PROCAM-Algorithmus besser abgebildet wird. Dies bedeutet, dass selbst unter klinisch etablierten Scoring-Systemen Unterschiede bestehen.

Es ist daher nicht überraschend, dass zwischen dem Omega-3-Index und dem hier geprüften PROCAM-Score keine einfache lineare Korrelation gefunden wurde. Es ist denkbar, dass Korrelationen des Omega-3-Index mit individuellen Faktoren, die in den PROCAM-Score eingehen, nötig sein werden, um die entsprechenden Korrelationen zu finden. Immerhin wäre die Stärke des Omega-3-Index als Biomarker für künftige kardiovaskuläre Ereignisse und zu erwartende prospektive Risiken seine einfache experimentelle Messbarkeit. Daher scheinen weitere Forschungen in dieser Richtung gerechtfertigt und von Nutzen für den Patienten zu sein.

Eine nicht zu unterschätzende komplizierende Schwierigkeit bleibt sicher bestehen, auch in einer eventuell zukünftigen Anwendung des Omega-3-Index als

Biomarker für prospektive kardiovaskuläre Risiken. Dies sind „Soft“-Parameter, die im Falle der PROCAM- und ESC-Scores Folgendes umfassen können:

- Hinweise auf Atherosklerose (PROCAM und ESC-SCORE)
- Erhöhtes CRP, Fibrinogen, Homocystein oder Lp(a) (PROCAM und ESC-SCORE)
- Adipositas, hoher Zigarettenkonsum und Bewegungsmangel (PROCAM und ESC-SCORE)
- Verminderte Glukosetoleranz (PROCAM und ESC-SCORE)

- Diabetes (ESC-SCORE)
- Starke Familienanamnese für CV-Erkrankungen (ESC-SCORE)
- Stark erhöhte Triglyceride (ESC-SCORE)
- Niedriger sozioökonomischer Status (PROCAM und ESC-SCORE)
- Mangel an sozialem Rückhalt (PROCAM und ESC-SCORE)
- Psychosoziale Belastungen (Arbeitsplatz/Familie) (PROCAM und ESCSCORE)
- Depressivität (PROCAM und ESC-SCORE)
- Feindseligkeit und Neigung zu Ärger (PROCAM und ESC-SCORE).

Diese klinischen, jedoch nicht leicht erfassbaren (d. h. messbare Modifikationen) Faktoren können durchaus auch für ansonsten sehr klar zuordenbare Omega-3-Indizes ein großes Problem in der Zuordnung eines Patienten in eine Outcome-Phänotypengruppe (d. h. z. B. hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren) darstellen.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

In größerem Zusammenhang zeigen jüngste und umfangreiche Studien mit EPA und DHA im kardiovaskulären Bereich keinen positiven Effekt in Bezug auf die Verringerung der klinischen Endpunkte wie Gesamtmortalität, plötzlichen Herzstillstand oder andere wichtige unerwünschte Herzereignisse. Entsprechende Richtlinien empfehlen EPA und DHA nicht einheitlich für Herzpatienten. Im Gegensatz dazu waren bei epidemiologischen Befunden höhere Blutspiegel von EPA und DHA konsequent mit einem geringeren Risiko für die genannten Endpunkte verbunden (von Schacky 2015).

Aufgrund der geringen biologischen und analytischen Variabilität eines standardisierten Analyseverfahrens, einer großen Datenbank und aus anderen Gründen werden die Blutspiegel von EPA und DHA häufig in Erythrozyten mithilfe der HS-Omega-3-Index®-Methode bestimmt. Ein niedriger Omega-3-Index erfüllt die aktuellen Kriterien für einen neuartigen kardiovaskulären Risikofaktor. Neutrale Ergebnisse von Interventionsstudien lassen sich durch Fragen der Bioverfügbarkeit und des Studiendesigns erklären, die nach Beginn der Studien auftraten.

In Zukunft wird die Aufnahme des Omega-3-Index in Studiendesigns durch die Rekrutierung von Teilnehmern mit einem niedrigen Omega-3-Index und deren Behandlung innerhalb eines vorgegebenen Zielbereichs (z. B. 8-11 %) zu effizienteren Studien führen und eine klarere Antwort auf die gestellten Fragen geben als bisher möglich.

6 Literaturverzeichnis

- Aarsetoy H., Pönitz V., Nilsen O.B., Grundt H., Harris W.S., Nilsen D.W. (2008) Low levels of cellular omega-3 increases the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction. *Resuscitation*. 78, 258–264.
- Adams A. (2011) Bestimmung des kardiovaskulären Risikos mit dem PROCAM-Score und der “total plaque area” an der Arteria carotis. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 46, 333-337.
- Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., Ridker P.M., Manson J.E., Willett W.C., Ma J. (2002) Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 346, 1113–1118.
- An W.S., Lee S.M., Son Y.K., Kim S.E., Kim K.H., Han J.Y., Bae H.R., Park Y. (2012) Effect of omega-3 fatty acids on the modification of erythrocyte membrane fatty acid content including oleic acid in peritoneal dialysis patients. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 86, 29–34.
- Archer E., Hand G.A., Blair S.N. (2013) Validity of U.S. nutritional surveillance: National Health and Nutrition Examination Survey caloric energy intake data, 1971–2010. *PLoS One* 8, e76632.
- Assmann G., Cullen P., Schulte H. (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 105(3), 310–315.
- Assmann G., Schulte H. (1988) The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J.* 116(6), 1713–1724.
- Bacquet J.L., Sarov-Rivière M., Denier C., Querques G., Riou B., Bonin L., Barreau E., Labetoulle M., Rousseau A. (2017) Fundus autofluorescence in retinal artery occlusion: A more precise diagnosis. *J Fr Ophtalmol.* 40, 648–653.
- Bang H.O., Dyerberg J., Nielsen A.B. (1971) Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet*. 1(7710), 1143–1145.
- Bang H.O., Dyerberg J., Sinclair H.M. (1980) The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 33(12), 2657–2661.
- Bastug O., Korkmaz L., Halis H., Canoz O., Gunes T. (2015) Omega-3 fatty acids may be harmful to thickness of aortic intima-media. *Bratisl. Lek. Listy*. 116, 236–240.
- Belitz H.-D., Grosch W., Schieberle P. (2008) *Lebensmittelchemie*. Springer, Berlin / Heidelberg, Ungesättigte Fettsäuren. S. 165.
- Bhatia L., Scorletti E., Curzen N., Clough G.F., Calder P.C., Byrne C.D. (2016) Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis*. 246:13-20.

- Bittner D. (2010) „Der Einfluss eines mit Omega-3 Fettsäuren angereicherten Nahrungsmittels auf den Omega-3 Index bei Patienten mit Atherosklerose. Dissertation Ludwig Maximilians Universität München
- Block R.C., Harris W.S., Pottala J.V. (2008) Determinants of blood cell omega-3 fatty acid content. *Open Biomark. J.* 1, 1–6.
- Borggrefe M., Böhm M., Brachmann J., Figulla H.-R., Hasenfuß G., Hoffmeister H.M., Osterspey A., Rybak K., Sechtem U., S. Silber S. (2007) Leitlinie risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen der Kommission für Klinische Kardiologie. Herausgeber; Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. September 2007.
- Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R. (2012) n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 367, 309–318.
- Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., Rogers S., Holliday R.M., Sweetnam P.M., Elwood P.C., Deadman N.M. (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: Diet and reinfarction trial (DART) *Lancet.* 2, 757–761.
- Burr G.O., Burr M.M., Miller E. (1930). On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J. Biol. Chem.* 86, 587-589.
- Burton B.T., Foster W.R., Hirsch J., Van Itallie T.B. (1985) Health implications of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes.* 9(3),155–170.
- Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K., Steinmeyer B.C., Harris W.S., Rubin E.H., Krone R.J., Rich M.W. (2010) Effect of omega-3 fatty acids on heart rate variability in depressed patients with coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 72, 748–754.
- Cawood A.L., Ding R., Napper F.L., Young R.H., Williams J.A., Ward M.J., Gudmundsen O., Vige R., Payne S.P., Ye S., Shearman C.P., Gallagher P.J., Grimble R.F., Calder P.C. (2010) Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis.* 212(1), 252-259.
- Chowdhury R., Stevens S., Gorman D., Pan A., Warnakula S., Chowdhury S., Ward H., Johnson L., Crowe F., Hu F.B., Franco O.H. (2012) Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 345, e6698.
- Cohen B.E., Garg S.K., Ali S., Harris W.S., Whooley M.A. (2008) Red blood cell EPA and DHA concentrations are positively associated with socioeconomic status in patients with established coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *J. Nutr.* 138, 1135–1140.
- Davidson M.H., Johnson J., Rooney M.W., Kyle M.L., Kling D.F. (2012) A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: The ECLIPSE (Epanova®

- compared to Lovaza® in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *J. Clin. Lipidol.* 6, 573–584.
- de Carvalho C.C.C.R., Caramujo M.J. (2018) The Various Roles of Fatty Acids. *Molecules.* 2018 Oct 9;23(10). pii: E2583.
- De Oliveira Otto M.C., Wu J.H., Baylin A., Vaidya D., Rich S.S., Tsai M.Y., Jacobs D.R., Mozaffarian D. (2013) Circulating and dietary omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and incidence of CVD in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000506.
- Delgado-Lista J., Perez-Martinez P., Lopez-Miranda J., Perez-Jimenez F. 2012) Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: A systematic review. *Br. J. Nutr.* 107, S201–S213.
- Deutsche Gesellschaft für Fettwissenschaften (2018) Fettsäurezusammensetzung wichtiger pflanzlicher und tierischer Speisefette und -öle. URL: <http://www.dgfett.de/material/fszus.php> [zuletzt aufgerufen am 12.01.2019]
- Dyerberg J., Bang H.O., Stoffersen E., Moncada S., Vane J.R. (1978) Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet.* 2(8081), 117–119.
- Dyerberg J., Madsen P., Möller J.M., Aardestrup I., Schmidt E.B. (2010) Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 83, 137–141.
- Einvik G., Klemsdal T.O., Sandvik L., Hjerkin E.M. (2010) A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 17, 88– 592.
- Ellingsen I., Seljeflot I., Arnesen H., Tonstad S. (2009) Vitamin C consumption is associated with less progression in carotid intima media thickness in elderly men: A 3year intervention study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 19(1), 8-14.
- Erbel R., Möhlenkamp S., Lehmann N., Schmermund A., Moebus S., Stang, A., Dragano N., Hoffmann B., Grönemeyer D., Seibel R., Mann K., Krüger, K., Bröcker-Preuss M., Volbracht L., Siegrist J., Jöckel K.-H. (2008) Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Dtsch Arztebl.* 105, 1–8.
- Fenton J.I., Gurtzell E.A., Davidson E.A., Harris W.S. (2016) Red blood cell PUFAs reflect the phospholipid PUFA composition of major organs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 112, 12-23.
- Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., Douglas P.S., Foody J.M., Gerber T.C., Hinderliter A.L. (2012) ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines, and the american college of physicians, american association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association,

society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *Circulation*. 126, e354–e471.

- Flock M.R., Skulas-Ray A.C., Harris W.S., Etherton T.D., Fleming J.A., Kris-Etherton P.M. (2013) Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in response to fish oil supplementation: A dose-response randomized controlled trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000513.
- Galan P., Kesse-Guyot E., Czernichow S., Briancon S., Blacher J., Hercberg S. (2010) SU.FOL.OM3 Collaborative Group Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: A randomised placebo controlled trial. *Br. Med. J.* 341, c6273.
- Geleijnse J.M., Giltay E.J., Grobbee D.E., Donders A.R., Kok F.J. (2002) Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 20(8), 1493–1499.
- GISSI Prevenzione Investigators. (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 54, 447–455.
- GISSI-HF Investigators, Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R., Lucci D., Nicolosi G.L., Porcu M. (2008) Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372, 1223–1230.
- Grimminger F., Wahn H., Mayer K., Kiss L., Walmrath D., Seeger W. (1997) Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung vascular leakage: relation to 4-series versus 5-series leukotriene generation. *Am J Respir Crit Care Med.* 155(2), 513–519.
- Guesnet P., Alessandri J.M. (2011) Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS). Implications for dietary recommendations. *Biochimie.* 93 (1), 7–12.
- Harris W.S. (1997) n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 65(5 Suppl), 1645S–1654S.
- Harris W.S., Kennedy K.F., O'Keefe J.H., Jr., Spertus J.A. (2013a) Red blood cell fatty acid levels improve GRACE score prediction of 2-year mortality in patients with myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 168, 53–59.
- Harris W.S., Kris-Etherton P.M., Harris K.A. (2008) Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. *Curr Atheroscler Rep.* 10(6), 503–509.
- Harris W.S., Poston W.C., Haddock C.K. (2007a) Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis.* 193, 1–10.
- Harris W.S., Pottala J.V., Lacey S.M., Vasan R.S., Larson M.G., Robins S.J. (2012) Clinical correlates and heritability of erythrocyte eicosapentaenoic and

docosahexaenoic acid content in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 225, 425–431.

Harris W.S., Reid K.J., Sands S.A., Spertus J.A. (2007b) Blood omega-3 and transfatty acids in middle-aged acute coronary syndrome patients. *Am J Cardiol*. 99(2), 154–158.

Harris W.S., Sands S.A., Windsor S.L., Ali H.A., Stevens T.L., Magalski A., Porter C.B., Borkon A.M. (2004) Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation*. 110(12), 1645–1649. Erratum in: *Circulation*. 2004 110(19), 3156.

Harris W.S., Varvel S.A., Pottala J.V., Warnick G.R., McConnell J.P. (2013b) The comparative effects of an acute dose of fish oil on omega-3 fatty acid levels in red blood cells versus plasma: Implications for clinical utility. *J. Clin. Lipidol*. 7, 433–440.

Harris W.S., von Schacky C. (2004) The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med*. 39(1), 212–220.

Harris W.S., von Schacky C., Park Y. (2013c) Standardizing Methods for Assessing Omega-3 Biostatus. In: McNamara R.K., editor. *The Omega-3 Deficiency Syndrome*. Nova Publishers; Hauppauge, NY, USA. 385–398.

Helfand M., Buckley D.I., Freeman M., Fu R., Rogers K., Fleming C., Humphrey L.L. (2009) Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews conducted for the U.S. preventive services task force. *Ann. Intern. Med*. 151, 496–507.

Herold P.M., Kinsella J.E. (1986) Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease: a comparison of findings from animal and human feeding trials. *Am J Clin Nutr*. 43, 566–598

Hjerkinn E.M., Abdelnoor M., Breivik L., Bergengen L., Ellingsen I., Seljeflot I., Aase O., Ole Klemsdal T., Hjermann I., Arnesen H. (2006) Effect of diet or very long chain omega-3 fatty acids on progression of atherosclerosis, evaluated by carotid plaques, intima-media thickness and by pulse wave propagation in elderly men with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 13(3), 325–333.

Hlatky M.A., Greenland P., Arnett D.K., Ballantyne C.M., Criqui M.H., Elkind M.S., Go A.S., Harrell F.E., Jr., Hong Y., Howard B.V. (2009) American heart association expert panel on subclinical atherosclerotic diseases and emerging risk factors and the stroke council. *Circulation*. 119, 2408–2416.

Hu F.B., Bronner L., Willett W.C., Stampfer M.J., Rexrode K.M., Albert C.M., Hunter D., Manson J.E. (2002) Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *J. Am. Med. Assoc*. 287, 1815–1821.

James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G. (2000) Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 71(1 Suppl), 343S–348S.

- Jones S.M., Zhong Z., Enomoto N., Schemmer P., Thurman R.G. (1998) Dietary juniper berry oil minimizes hepatic reperfusion injury in the rat. *Hepatology* 28(4),1042–1050.
- Kajbaf M.H., Khorvash F., Mortazavi M., Shahidi S., Moeinzadeh F., Farajzadegan Z., Tirani S.A. (2016) Does Omega-3 supplementation decrease carotid intimamedia thickening in hemodialysis patients? *J Res Pharm Pract.* 5(4) 252-256.
- Katsi V., Marketou M., Vlachopoulos C., Tousoulis D., Souretis G., Papageorgiou N., Stefanadis C., Vardas P., Kallikazaros I. (2012) Impact of arterial hypertension on the eye. *Curr Hypertens Rep.* 14(6), 581–590.
- Keenan A.H., Pedersen T.L., Fillaus K., Larson M.K., Shearer G.C., Newman J.W. (2012) Basal omega-3 fatty acid status affects fatty acid and oxylipin responses to high-dose n-3-HUFA in healthy volunteers. *J. Lipid Res.* 53, 1662–1669.
- Kelbel I., Koch T., Weber A., Schiefer H.G., van Ackern K., Neuhof H. (1999) Alterations of bacterial clearance induced by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand.* 43(1), 71–76.
- Kleber M.E., Delgado G.E., Dawczynski C., Lorkowski S., März W. (2018) Associations of fats and carbohydrates with cardiovascular disease and mortality-PURE and simple? *Lancet.* 391(10131), 1680-1681.
- Köhler A., Bittner D., Löw A., von Schacky C. (2010) Effects of a convenience drink fortified with n-3 fatty acids on the n-3 index. *Br. J. Nutr.* 104, 729–736.
- Kolominsky-Rabas P.L., Sarti C., Heuschmann P.U., Graf C., Siemonsen S., Neundoerfer B., Katalinic A., Lang E., Gassmann K.G., von Stockert T.R. (1998) A prospective community-based study of stroke in Germany – the Erlangen stroke project (ESPRO): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29: 2501–2506.
- Kolominsky-Rabas P.L. (2008) Erlanger Schlaganfallprojekt. *Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen.* [zuletzt aufgerufen am 12.01.2019]
- Kotwal S., Jun M., Sullivan D., Perkovic V., Neal B. (2012) Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 5, 808–818.
- Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M. (2010) Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 363, 2015–2026.
- Kwak S.M., Myung S.K., Lee Y.J., Seo H.G., (2012) Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 172, 686–694.

- Lehr H.A., Menger M.D., Nolte D., Messmer K. (1991) Favorable effects of dietary fish oil on capillary perfusion homogeneity after ischemia and reperfusion. *Transplant Proc.* 23(5), 2356–2358.
- Lonn E.M., Bosch J., Diaz R., Lopez-Jaramillo P., Ramachandran A., Hancu N., Hanefeld M., Krum H., Ryden L., Smith S., McQueen M.J., Dyal L., Yusuf S., Gerstein H.C.; GRACE and ORIGIN Investigators. (2013) Effect of insulin glargine and n3FA on carotid intima-media thickness in people with dysglycemia at high risk for cardiovascular events: the glucose reduction and atherosclerosis continuing evaluation study (ORIGIN-GRACE). *Diabetes Care.* 36(9), 2466–2474.
- Maki K.C., Bays H.E., Dicklin M.R., Johnson S.L., Shabbout M. (2011) Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters, coadministered with atorvastatin, on circulating levels of lipoprotein particles, apolipoprotein CIII, and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in men and women with mixed dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 5, 483–492.
- Makrides M., Gibson R.A., McPhee A.J., Yelland L., Quinlivan J., Ryan P. (2010) DOMInO Investigative Team. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: A randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 204, 1675–1683.
- Marchioli R., Barzi F., Bomba E., Chieffo C., di Gregorio D.D.M.R., Franzosi M.G., Geraci E., Levatesi G., Maggioni A.P., Mantini L. (2002) Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 105:1897– 1903.
- Masson S., Latini R., Tacconi M., Bernasconi R. (2007) Incorporation and washout of n-3 polyunsaturated fatty acids after diet supplementation in clinical studies. *J Cardiovasc. Med.* 8(1), 4–10.
- Mita T., Watada H., Ogihara T., Nomiyama T., Ogawa O., Kinoshita J., Shimizu T., Hirose T., Tanaka Y., Kawamori R. (2007) Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 191(1), 162–167.
- Montgomery P., Burton J.R., Sewell R.P., Spreckelsen T.F., Richardson A.J. (2013) Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: A cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One.* 8, e66697.
- Mozaffarian D. (2006) Low-fat diet and cardiovascular disease. *JAMA.* 296(3), 279– 280.
- Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A., Geleijnse J.M., Zock P.L., Katan M.B. (2005) Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation.* 112(13), 1945–1952.
- Mozaffarian D., Rimm E.B. (2006) Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *J. Am. Med. Assoc.* 296, 1885–1899.

- Nair S.B., Malik R., Khattar R.S. (2012) Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice. *Postgrad Med J.* 88(1046), 694-699.
- Nelson J.R., Wani O., May H.T., Budoff M. (2017) Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol.* 91, 1-9.
- Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Scarborough P., Rayner M. (2012) European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. (2014) Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 35(42), 2950–2959.
- Notis C.M., Kitei R.A., Cafferty M.S., Odel J.G., Mitchell J.P. (1995) Microangiopathy of brain, retina, and inner ear. *J Neuroophthalmol.* 15(1), 1–8.
- Omura M., Kobayashi S., Mizukami Y., Mogami K., Todoroki-Ikeda N., Miyake T., Matsuzaki M. (2001) Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca(2+)-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endotheliumdependent vasorelaxation. *FEBS Lett.* 487(3), 361–366.
- ORIGIN Trial Investigators, Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., DTaz R., Dyal L., Jung H., Maggiono A.P., Probstfield J., Ramachandran A. (2011) n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N. Engl. J. Med.* 367, 319–328.
- Perez H.A., Garcia N.H., Spence J.D., Armando L.J. (2016) Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk classification. *Arch Med Sci.* 12(3), 513-520.
- Perk J., de Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R. (2012) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Eur. Heart J.* 33, 635–1701.
- Plogmeier D. (2006) Einflussfaktoren auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis als Marker subklinischer Arteriosklerose in einer älteren Allgemeinbevölkerung – Die Augsburger Seniorenstudie Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.
- Pottala J.V., Churchill S.W., Talley J.A., Lynch D.A., von Schacky C., Harris W.S. (2012) Red blood cell fatty acids are associated with depression in a case-control study of adolescents. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 86, 161–165.
- Pscheidl E.M., Schywalsky M., Tschaikowsky K., Böke-Pröls T. (2000) Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model. *Crit Care Med.* 28(5), 1489–1496.

- Pscheidl E.M., Wan J.M., Blackburn G.L., Bistrian B.R., Istfan N.W. (1992) Influence of omega-3 fatty acids on splanchnic blood flow and lactate metabolism in an endotoxemic rat model. *Metabolism*. 41(7), 698–705.
- Rauch B., Schiele R., Schneider S., Diller F., Victor N., Gohlke H., Gottwik M., Steinbeck G., del Castillo U., Sack R. (2010) OMEGA, a randomized, placebocontrolled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 122, 2152–2159.
- Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni M.C., Tombesi M., Avanzini F., Barlera S., Caimi V., Longoni P., Marzona I., Milani V., Silletta M.G. (2013) n-3 Fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N. Engl. J. Med.* 368, 1800–1808.
- Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E., Kostapanos M.S., Elisaf M.S. (2012) Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 308, 1024–1033.
- Roncaglioni M.C., Tombesi M., Avanzini F. (2013) n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 368, 1800–1808.
- Schneider C.A. (2011) Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In: Erdmann E. (Hg) *Klinische Kardiologie*. 7. Auflage. Berlin, Springer. 1–12.
- Schuchardt J.P., Köbe T., Witte V., Willers J., Gingrich A., Tesky V., Pantel J., Rujescu D., Illig T., Flöel A., Hahn A. (2016) Genetic Variants of the FADS Gene Cluster Are Associated with Erythrocyte Membrane LC PUFA Levels in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Nutr Health Aging*. 20(6), 611-620.
- Schuchardt J.P., Neubronner J., Kressel G., Merkel A., von Schacky C., Hahn A. (2011) Moderate doses of EPA and DHA from re-esterified triacylglycerols but not from ethyl-esters lower fasting serum triacylglycerols in statin-treated dyslipidemic subjects: Results from a six-month randomized controlled trial. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 85, 381–386.
- Schuster A.K., Fischer J.E., Vossmerbaeumer U. (2015) A retinal snap shot may indicate individual risk for cardiovascular disease - the MIPH Eye&Health Study. *Int J Cardiol.* 180, 30–33.
- Sekikawa A., Kadowaki T., El-Saed A., Okamura T., Sutton-Tyrrell K., Nakamura Y., Evans R.W., Mitsunami K., Edmundowicz D., Nishio Y., Nakata K., Kadota A., Otake T., Miura K., Choo J., Abbott R.D., Kuller L.H., Curb J.D., Ueshima H.; ERA JUMP Study group (2011) Differential association of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids with carotid intima-media thickness. *Stroke*. 42(9):25382543.
- Shearer G.C., Newman J.W. (2008) Lipoprotein lipase releases esterified oxylipins from very low-density lipoproteins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 79(6), 215-222.

- Shearer G.C., Pottala J.V., Spertus J.A., Harris W.S. (2009) Red blood cell fatty acid patterns and acute coronary syndrome. *PLoS One*. 4, e5444.
- Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., Weinmann S., Wicklund K.G., Albright J., Bovbjerg V., Arbogast P., Smith H., Kushi L.H. (1995) Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J. Am. Med. Assoc.* 275, 836–837.
- Siscovick D.S., Barringer T.A., Fretts A.M., Wu J.H., Lichtenstein A.H., Costello R.B., Kris-Etherton P.M., Jacobson T.A., Engler M.B., Alger H.M., Appel L.J., Mozaffarian D.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. (2017) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 135(15), e867-e884.
- Smith S.C., Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O., Braun L.T., Creager M.A., Franklin B.A., Gibbons R.J., Grundy S.M., Hiratzka L.F., Jones D.W. (2011) AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 Update: A guideline from the american heart association and american college of cardiology foundation. *Circulation*. 124, 2458–2473.
- Staiano A.E., Broyles S.T., Gupta A.K., Katzmarzyk P.T. (2013) Ethnic and sex differences in visceral, subcutaneous, and total body fat in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 21(6):1251-1255.
- Superko H.R., Superko S.M., Nasir K., Agatston A., Garrett B.C. (2013) Omega-3 fatty acid blood levels: Clinical significance and controversy. *Circulation* 128, 2154–2161
- Svensson M., Schmidt E.B., Jørgensen K.A., Christensen J.H. (2006) OPACH Study Group n-3 Fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: A randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 1, 780–786.
- Talari H.R., Poladchang S., Hamidian Y., Samimi M., Gilasi H.R., Ebrahimi F.A., Asemi Z. (2018) The Effects of Omega-3 and Vitamin E Co-supplementation on Carotid Intima-media Thickness and Inflammatory Factors in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Oman Med J.* 33(6), 473-479.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Böhm-Lundqvist C., Borger M.A., di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G. (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 33, 2569– 2619.
- Vázquez Dorrego X.M., Manresa Domínguez J.M., Heras Tebar A., Forés R., Girona Marcé A., Alzamora Sas M.T., Delgado Martínez P., Riba-Llena I., Ugarte Anduaga J., Beristain Iraola A., Barandiaran Martirena I., Ruiz Bilbao S.M., Torán Monserrat

- P. (2016) Semi-automatic measuring of arteriovenous relation as a possible silent brain infarction risk index in hypertensive patients. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 91, 513–519.
- von Schacky C. (2009) Cardiovascular disease prevention and treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 81(2-3), 193–198.
- von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Theisen K., Mudra H. (1999) The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, doubleblind placebo-controlled trial. *Ann. Int. Med.* 130, 554–562.
- von Schacky C., Harris W.S. (2007a) Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res.* 73(2), 310–315.
- von Schacky C., Harris W.S. (2007b) Cardiovascular risk and the omega-3 index. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 8 Suppl 1, 46–49.
- Weber H.S., Selimi D., Huber G. (2006) Prevention of cardiovascular diseases and highly concentrated n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs). *Herz.* 31 Suppl 3:24-30.
- Weijers, R.N.M. (2012) Lipid composition of cell membranes and its relevance in Type 2 diabetes Mellitus. *Curr. Diabetes Rev.* 8, 390–400.
- Weiss L., Barak V., Zeira M., Abdul-Hai A., Raibstein I., Reich S., Hirschfeld E., Gross D., Slavin S. (2002) Cytokine production in Linomide-treated nod mice and the potential role of a Th (1)/Th(2) shift on autoimmune and anti-inflammatory processes. *Cytokine.* 19(2), 85–93.
- Wigdahl J., Guimarães P., Leontidis G., Triantafyllou A., Ruggeri A. (2015) Automatic Gunn and Salus sign quantification in retinal images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015, 5251–5254.
- Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L., Parise H., Kannel W.B. (2002) Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 162, 1867–1872.
- Witte A.V., Kerti L., Hermannstädter H.M., Fiebach J.B., Schreiber S.J., Schuchardt J.P., Hahn A., Flöel A. (2014) Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex.* 24(11):3059-3068.
- Wong T.Y. (2001) Effect of increasing age on cataract surgery outcomes in very elderly patients. *Br. Med. J.* 322(7294), 1104–1106.
- Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., Oikawa S., Sasaki J., Hishida H., Itakura H. (2007) Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369, 1090–1098.
- Zapata M.A., Arcos G., Fonollosa A., Abalde M., Oleñik A., Gutierrez E., GarciaArumi J. (2017) Telemedicine for a General Screening of Retinal Disease Using Nonmydriatic Fundus Cameras in Optometry Centers: Three-Year Results. *Telemed J E Health.* 23, 30–36.

7 Zusammenfassung

Nach wie vor sind Herzinfarkt und Schlaganfall die Haupttodesursachen in Deutschland. Einige der Risikofaktoren dafür sind nicht beeinflussbar wie Geschlecht oder Alter. Andere dagegen, wie der Tabakabusus oder das Körpergewicht schon. Ein weiterer Faktor, von dem bekannt ist, dass er die Mortalität beeinflusst und der durch eine geeignete Ernährung verändert werden kann, ist die Zusammensetzung der Fettsäuren der Erythrozytenmembran. Die Zusammensetzung kann über den Omega-3-Index als Maß für den Anteil der Omega3 ungesättigten Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) quantifiziert werden.

Ziel dieser Arbeit war, anhand der Daten von 429 Probanden, die sich einem Gesundheits-Checkup unterzogen hatten, die Korrelation des Omega-3-Index mit bereits etablierten Risikomarkern wie dem Körperfett, der Dicke der *Intima media*, Veränderungen im Augenhintergrund und dem etablierten PROCAMScore zu untersuchen.

Der Omega-3-Index, der idealerweise zwischen 8 und 11 % liegen sollte, lag bei den weiblichen Probanden bei 7,3 % ($\pm 2,1$) und bei den männlichen Probanden bei 6,6 % ($\pm 1,8$). Damit war bei den meisten Teilnehmern die Versorgung mit den Omega-3-Fettsäuren nicht ausreichend. Der PROCAM-Score lag dagegen bei fast allen Teilnehmern unter 20, was kein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bedeutete. Eine Korrelation des Omega-3-Indexes mit dem PROCAM-Score konnte bei der Probandenkohorte nicht festgestellt werden. Ebenso korrelierte der Index auch nicht mit einem der anderen Untersuchungsparameter.

Ein Grund dafür könnte die durchwegs gesundheitsbewusste Probandenkohorte sein, deren Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis zu gering ist, um einen Einfluss des Omega-3-Index darauf statistisch nachweisen zu können. Weiterhin mehrten sich inzwischen Zweifel. Ob bei Interventionsstudien, die den positiven Effekt einer Supplementierung mit EPA und DHA auf das Herzkreislaufsystem zeigen, ohne die Inkorporation der beiden Fettsäuren zu dokumentieren, valide sind, wird derzeit kontrovers diskutiert, da die Bioverfügbarkeit von EPA und DPA von mehreren Faktoren abhängt. Damit erscheint es fraglich, ob EPA und DHA, bzw. der Omega-3-Index tatsächlich einen Einfluss auf das allgemeine

Herzinfarktrisiko haben und ob somit eine Etablierung des Omega-2-Index als Biomarker sinnvoll ist.

Allerdings ist die Situation bei Herzpatienten differenzierter. Hier hat es der HSOmega-3-Index möglich gemacht, Personen von mittleren kardiovaskulären Risiken in die entsprechenden Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Gruppen umzuordnen. Somit wird der Omega-3-Index im Zusammenspiel mit den etablierten Möglichkeiten des Risikomonitorings eingesetzt werden.

8 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen jenen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Clemens von Schacky, der über die lange Zeit viel Geduld für mich aufgebracht hat, und mir immer wieder wertvolle Hilfestellung gegeben hat.

Für die außerordentliche Unterstützung gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Uwe Nixdorff, dem Leiter des EPC Düsseldorf, der mir Zugang zu den erhobenen Daten gewährt hat.

Und schließlich gilt mein besonderer Dank meinen guten Freunden, und meinen beiden Kindern Sarah und Leon, die mich immer wieder maßlos motiviert haben.

10 Eidesstattliche Versicherung

Hüttinger Oliver

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die
vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Der Omega-3-Index als kardiovaskulärer Risikomarker-Gibt es
Korrelationen mit traditionellen und neueren kardiovaskulären
Risikomarkern“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren
Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz
oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und
nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln
nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in
gleicher Weise oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur
Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Landshut, der 19.03.2019

Oliver Hüttinger